

Mémoire de Maîtrise en médecine No 12

# Simulation des caractéristiques ECG du syndrome de Brugada à l'aide d'un programme de modélisation 3D

## **Etudiant**

Yannis Ahmad

## **Tuteur**

Dr. Etienne Pruvot  
Service de cardiologie, CHUV

## **Expert**

Dr. Matteo Monti  
Département de médecine interne, CHUV

Lausanne, 15.12.2011

**Introduction :** Le syndrome de Brugada, décrit en 1992 par Pedro et Josep Brugada, est un syndrome cardiaque caractérisé par un sus-décalage particulier du segment ST associé à un bloc de branche droit atypique au niveau des dérivations ECG  $V_1$  à  $V_3$ . Les altérations ECG du syndrome de Brugada sont classifiées en 3 types dont seul le type 1 est diagnostique. Les mécanismes physiopathologiques exacts de ce syndrome sont pour le moment encore controversés. Plusieurs hypothèses sont proposées dans la littérature dont deux principales retiennent l'attention : 1) le modèle du trouble de repolarisation stipule des potentiels d'action réduits en durée et en amplitude liés à un changement de répartition de canaux potassiques 2) le modèle du trouble de dépolarisation spécifie un retard de conduction se traduisant par une dépolarisation retardée. Dans le STEMI, un sus-décalage ST ressemblant à celui du syndrome de Brugada est expliqué par deux théories : 1) le courant de lésion diastolique suggère une élévation du potentiel diastolique transformé artificiellement en sus-décalage ST par les filtres utilisés dans tous les appareils ECG.

**Objectif :** Recréer les manifestations ECG du syndrome de Brugada en appliquant les modifications du potentiel d'action des cardiomyocytes rapportées dans la littérature.

**Méthode :** Pour ce travail, nous avons utilisé "ECGsim", un simulateur informatique réaliste d'ECG disponible gratuitement sur [www.ecgsim.org](http://www.ecgsim.org). Ce programme est basé sur une reconstruction de l'ECG de surface à l'aide de 1500 nœuds représentant chacun les potentiels d'action des ventricules droit et gauche, épicaux et endocaux. L'ECG simulé peut être donc vu comme l'intégration de l'ensemble de ces potentiels d'action en tenant compte des propriétés de conductivité des tissus s'interposant entre les électrodes de surface et le cœur. Dans ce programme, nous avons défini trois zones, de taille différente, comprenant la chambre de chasse du ventricule droit. Pour chaque zone, nous avons reproduit les modifications des potentiels d'action citées dans les modèles du trouble de repolarisation et de dépolarisation et des théories de courant de lésion systolique et diastolique. Nous avons utilisé, en plus des douze dérivations habituelles, une électrode positionnée en  $V_2IC_3$  (i.e. 3<sup>ème</sup> espace intercostal) sur le thorax virtuel du programme ECGsim.

**Résultats :** Pour des raisons techniques, le modèle du trouble de repolarisation n'a pas pu être entièrement réalisé dans ce travail. Le modèle du trouble de dépolarisation ne reproduit pas d'altération de type Brugada mais un bloc de branche droit plus ou moins complet. Le courant de lésion diastolique permet d'obtenir un sus-décalage ST en augmentant le potentiel diastolique épicaux des cardiomyocytes de la chambre de chasse du ventricule droit. Une inversion de l'onde T apparaît lorsque la durée du potentiel d'action est prolongée. L'amplitude du sus-décalage ST dépend de la valeur du potentiel diastolique, de la taille de la lésion et de sa localisation épicaux ou transmurale. Le courant de lésion systolique n'entraîne pas de sus-décalage ST mais accentue l'amplitude de l'onde T.

**Discussion et conclusion :** Dans ce travail, l'élévation du potentiel diastolique avec un prolongement de la durée du potentiel d'action est la combinaison qui reproduit le mieux les altérations ECG du Brugada. Une persistance de cellules de type nodal au niveau de la chambre de chasse du ventricule droit pourrait être une explication à ces modifications particulières du potentiel d'action. Le risque d'arythmie dans la Brugada pourrait également être expliqué par une automaticité anormale des cellules de type nodal. Ainsi, des altérations des mécanismes cellulaires impliqués dans le maintien du potentiel diastolique pourraient être présentes dans le syndrome de Brugada, ce qui, à notre connaissance, n'a jamais été rapporté dans la littérature.

**Mots-clés :** Syndrome de Brugada – Electrophysiologie – ECGsim – Sus-décalage ST

# *Table des matières*

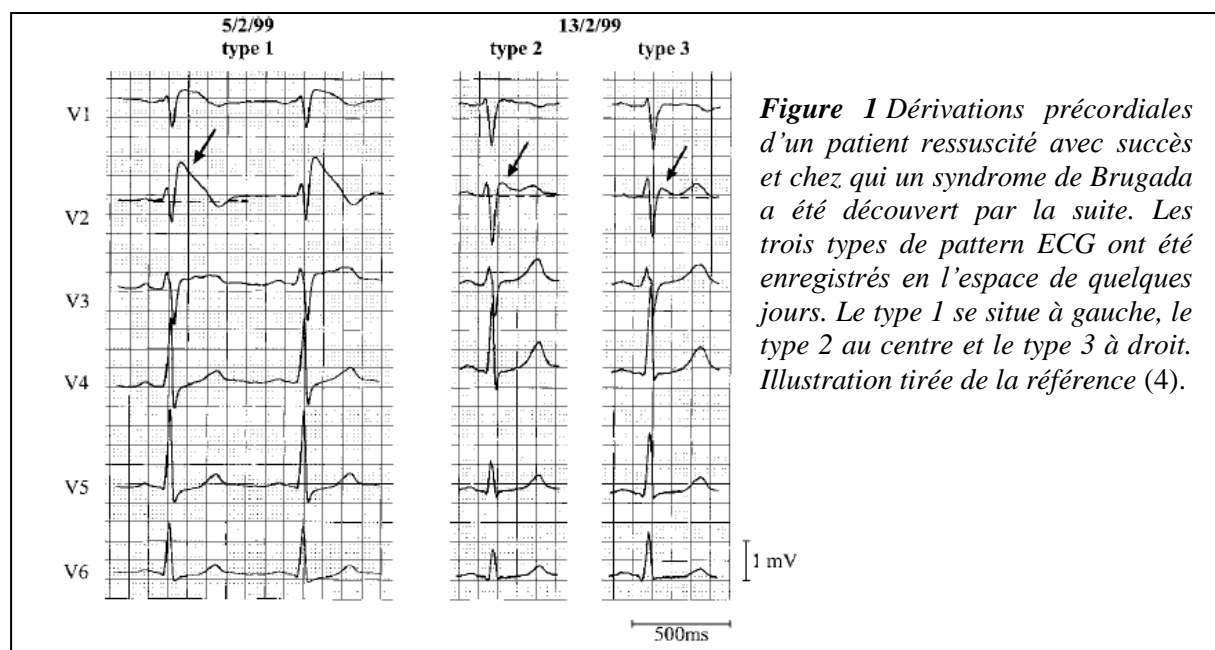
<b>1. Introduction .....</b>	<b>4</b>
1.1 Définition .....	4
1.2 Epidémiologie et aspects génétiques.....	5
1.3 Mécanismes physiopathologiques.....	5
1.4 Complications et traitement.....	6
1.5 Physiopathologie du sus-décalage ST dans le STEMI.....	6
<b>2. Objectif.....</b>	<b>7</b>
<b>3. Méthode.....</b>	<b>7</b>
3.1 ECGsim.....	7
3.2 Notions de base sur le fonctionnement d'ECGsim.....	8
3.2.1 Le modèle source ("source model").....	8
3.2.2 Le modèle de conductivité des volumes ("volume conductor model") .....	8
3.3 Corrélation entre la réalité et la simulation ECGsim.....	9
3.4 Principales fonctions d'ECGsim.....	9
3.5 Déroulement de l'expérience .....	10
3.5.1 Altérations du potentiel d'action visant à créer un sus-décalage ST .....	11
3.5.2 Altérations du potentiel d'action visant à créer une inversion de l'onde T.....	13
<b>4. Résultats .....</b>	<b>13</b>
4.1 Comparaison entre les électrodes $V_2$ et $V_2IC_3$ .....	13
4.2 Reproduction du sus-décalage ST.....	14
4.2.1 "Théorie du courant de lésion diastolique" .....	14
4.2.2 "Théorie du courant de lésion systolique" .....	20
4.2.3 "Modèle du trouble de dépolarisation" .....	24
4.2.4 Zone variable .....	25
4.3 Reproduction de l'inversion de l'onde T.....	26
<b>5. Discussion.....</b>	<b>26</b>
5.1 Théorie du courant de lésion diastolique et systolique.....	26
5.2 Modèle du trouble de dépolarisation .....	28
<b>6. Limitations .....</b>	<b>29</b>
<b>7. Conclusion.....</b>	<b>29</b>

# 1. Introduction

## 1.1 Définition

Depuis sa découverte en 1992 par Pedro et Josep Brugada (1), le syndrome de Brugada est reconnu comme une entité clinique à part représentant une importante cause de mort subite dans le monde entier. Il s'agit d'un syndrome cardiaque caractérisé par un sus-décalage particulier du segment ST associé à un bloc de branche droit atypique au niveau des dérivations ECG  $V_1$  à  $V_3$  (2) et par un risque accru de mort subite consécutive à une tachycardie ou à une fibrillation ventriculaire. La présentation clinique du syndrome de Brugada est hétérogène, incluant des palpitations, des vertiges, des syncopes et des morts subites. Cependant, beaucoup de sujets sont asymptomatiques et la suspicion diagnostique est basée sur une découverte fortuite de l'anomalie sur un ECG (3). Il existe trois patterns ECG touchant les précordiales droites spécifiquement (figure 1) :

- Le type 1 est un bloc de branche droit atypique avec un sus-décalage ST convexe ("coved type")  $\geq 2\text{mm}$  (0.2 mV) avec une portion terminale oblique descendante. Il est suivi par une onde T négative.
- Le type 2 est un bloc de branche droit atypique avec un sus-décalage ST en selle ("saddleback type")  $\geq 1\text{mm}$  (0.1 mV). Il est suivi par une onde T biphasique ou positive.
- Le type 3 est un bloc de branche droit atypique avec un sus-décalage ST en selle ("saddleback type")  $< 1\text{mm}$  (0.1 mV). Il est suivi par une onde T positive (4).



### Critères diagnostiques

Le diagnostic clinique du syndrome de Brugada est établi lorsque le patient présente un sus-décalage ST de type 1, avec ou sans bloqueur des canaux sodiques, dans plus d'une dérivation précordiale droite ( $V_1$  à  $V_3$ ) ainsi qu'au moins un des éléments suivants :

- une fibrillation ventriculaire
- une tachycardie ventriculaire polymorphe
- une histoire familiale de mort subite cardiaque avant 45 ans
- un sus-décalage ST de type 1 chez un membre de sa famille
- une fibrillation ventriculaire induite par une stimulation électrique programmée
- une syncope
- une respiration nocturne agonisante

Le diagnostic de Brugada est aussi considéré positif lorsqu'un sus-décalage ST de type 2 ou 3 est observé dans plus d'une dérivation précordiale droite ( $V_1$  à  $V_3$ ), se modifiant en type 1

après l'administration d'un anti-arythmique bloqueur des canaux sodiques (ex : ajmaline, flécaïne). Une ou plus des conditions cliniques décrites ci-dessus doit également être présente (4). L'utilisation d'une électrode précordiale droite positionnée plus haut qu'habituellement (jusqu'au 2<sup>ème</sup> espace intercostal) semble augmenter la sensibilité de la détection du phénotype ECG du syndrome de Brugada (5) (6) (7). Il faut néanmoins être conscient qu'un patient atteint du syndrome de Brugada peut présenter un ECG normal, les anomalies ne s'exprimant que de manière intermittente. Ce dynamisme de l'ECG rend le diagnostic et les études épidémiologiques plus difficiles. Les bloqueurs des canaux sodiques, un état fébrile (8) ou une stimulation vagale (agents vagotoniques, état de sommeil, bradycardie) peuvent démasquer les anomalies ECG du syndrome de Brugada.

## **1.2 Epidémiologie et aspects génétiques**

Le syndrome de Brugada se manifeste typiquement à l'âge adulte avec une moyenne d'âge au moment du diagnostic initial ou de la mort subite de  $40 \pm 22$  ans. La prévalence mondiale du syndrome de Brugada est estimée à 1-5 pour 10'000 habitants bien qu'elle soit plus faible dans les pays occidentaux et plus élevée dans le sud-est asiatique où il est considéré comme étant une cause majeure de mort subite chez les jeunes individus (9). Plus de 80% des patients dans les pays occidentaux et plus de 90% des patients dans les pays asiatiques sont des hommes (10). Ce syndrome se transmet sur un mode autosomal dominant avec une pénétrance variable. Plusieurs mutations à type de perte de fonction ont été retrouvées sur le chromosome 3 au niveau du gène SCN5A, codant pour la sous-unité  $\alpha$  du canal sodique dépendant du voltage ( $Na_v$ ) chez 18-30% des patients (9)(11). Cependant, chez un tiers des patients, il n'existe aucune histoire familiale (éventuelles mutations sporadiques) (12) (13).

## **1.3 Mécanismes physiopathologiques**

Le bloc de branche droit atypique avec élévation du segment ST définissant le syndrome de Brugada, parfois décrit dans les dérivations inférieures uniquement (II, III et aVF) (14) (15), est habituellement localisé au niveau des précordiales  $V_1$  à  $V_3$ . Pour cette raison, la chambre de chasse du ventricule droit est considérée comme le siège de l'altération. Cette présomption est renforcée par le fait que des électrodes  $V_1$  et  $V_2$  positionnées dans les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> espaces intercostaux ( $V_1IC_2$  et 3 et  $V_2IC_2$  et 3) enregistrent souvent les altérations les plus sévères (5) (6) (7). Depuis la découverte de la mutation du gène SCN5A (11), il est quasi certain qu'un trouble fonctionnel soit à la base de cette pathologie. Cependant, certaines découvertes (16) (17) suggèrent que de faibles changements structuraux, invisibles avec les modalités d'imagerie cardiaque conventionnelles (US, IRM), puissent également jouer un rôle dans la physiopathologie du syndrome de Brugada. Les mécanismes physiopathologiques de l'élévation du segment ST et leur rapport avec l'initiation des arythmies ventriculaires, deux phénomènes fortement liés, sont pour le moment encore controversés. Plusieurs hypothèses se basant sur des études expérimentales et cliniques ont été proposées dans la littérature dont deux principales retiennent l'attention (3) (18). La première hypothèse, connue sous le nom de "modèle du trouble de repolarisation" ("repolarization disorder model"), stipule une plus grande expression de canaux potassiques  $I_{to}$  "transient outward" dans l'épicarde que dans l'endocarde. Les potentiels d'action épicardiques sont réduits en durée et en amplitude tandis que les potentiels d'action endocardiques demeurent normaux. Il en résulte un gradient électrique transmural anormal de repolarisation au niveau de la chambre de chasse du ventricule droit, responsable du sus-décalage ST. La seconde hypothèse, connue sous le nom de "modèle du trouble de dépolarisation" ("depolarization disorder model"), opte plutôt pour un ralentissement de la conduction au niveau de la chambre de chasse du ventricule droit. L'absence initiale de dépolarisation de la chambre de chasse du ventricule droit contraste avec la conduction normale du reste du ventricule droit et cause des différences de potentiels responsables du sus-décalage ST. Le délai d'activation retarde aussi la repolarisation, ce qui est à l'origine d'une inversion de l'onde T (3).

### **1.4 Complications et traitement**

Le syndrome de Brugada est associé à différents types d'arythmies malignes qui peuvent mener à la mort subite cardiaque. Heureusement, la plupart des patients avec un sus-décalage ST de type 1, associé ou non à d'autres critères, ne développeront jamais d'arythmie. Ceci est particulièrement vrai si le patient est asymptomatique, si le sus-décalage ST de type 1 est transitoire et si les conditions favorisant les arythmies (p.ex. la fièvre) sont traitées rapidement (19) (18). Le traitement actuel du syndrome de Brugada est symptomatique puisqu'il consiste en l'implantation d'un défibrillateur automatique. Ce traitement coûteux ne concerne que les sujets à risque ayant souffert d'une mort subite avortée ou de syncopes présumées rythmiques. Une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents permettrait de mieux connaître les facteurs de risque de survenue des arythmies potentiellement fatales et de les prévenir.

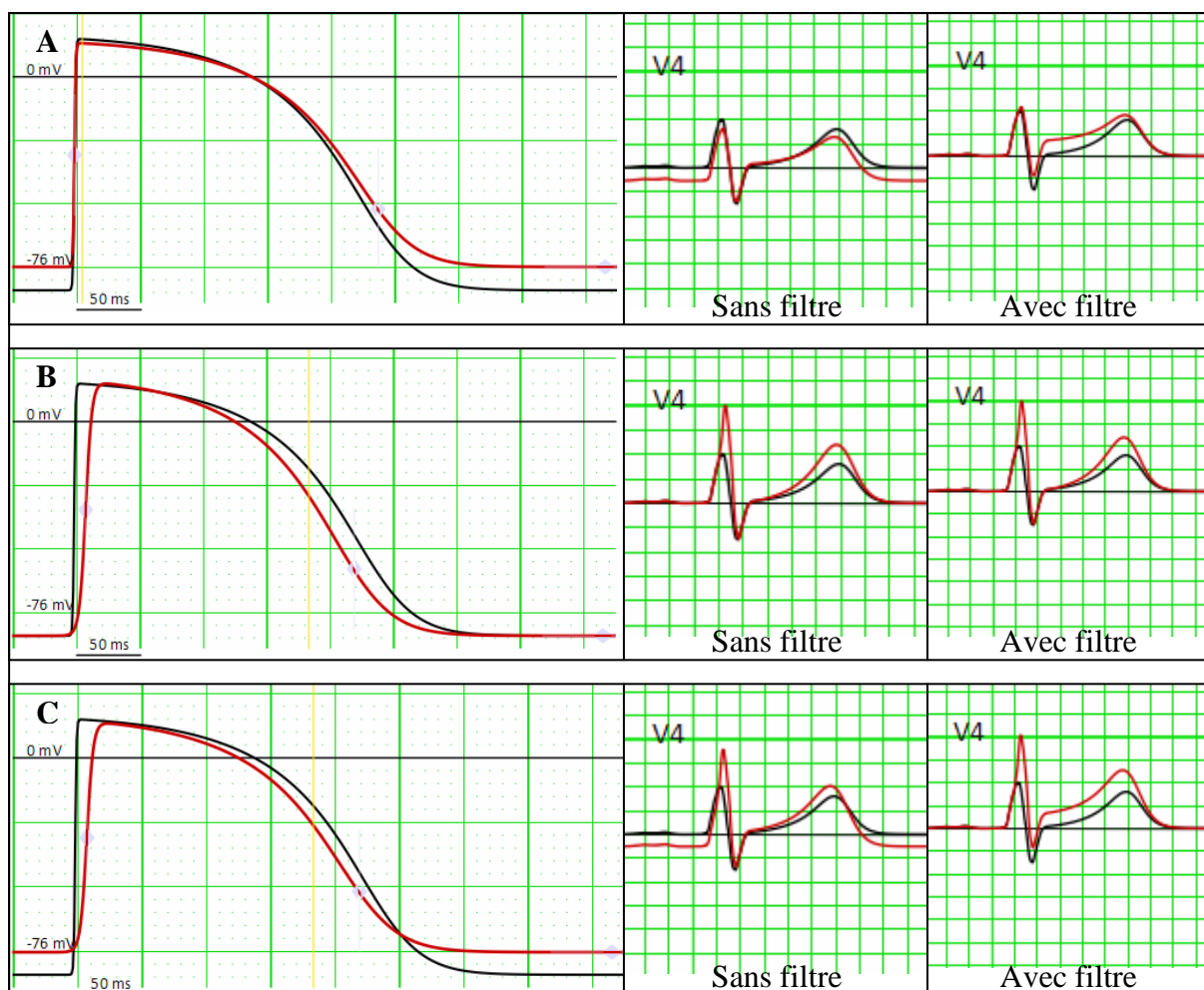
### **1.5 Physiopathologie du sus-décalage ST dans le STEMI**

Dans l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI), on retrouve un sus-décalage ST ressemblant fortement à celui du syndrome de Brugada. Le segment ST est corrélé avec la phase 2 du potentiel d'action des cardiomyocytes ventriculaires. Pendant cette période du cycle cardiaque, dans un cœur sain, tous les cardiomyocytes sont dans un état de dépolarisation. Il n'y a donc aucune différence de potentiel et le segment ST est en principe isoélectrique.

Un décalage du segment ST implique une différence de potentiel présente au moment de la systole électrique (i.e. durant le potentiel d'action) et mesurable au niveau cutané. C'est sur ce raisonnement que se base "la théorie du courant de lésion systolique". Elle suggère que, en diastole, la zone ischémique est électriquement identique à la zone non ischémique (intervalle TQ isoélectrique). Cependant, durant la systole, la zone ischémique est insensible à la dépolarisation (ou elle se repolarise plus rapidement que le cœur sain adjacent). Ainsi, le milieu extracellulaire de la zone ischémique est relativement plus positif comparé aux régions normales du cœur (car il n'y a aucune dépolarisation des cellules de la zone ischémique). Cette différence de potentiel crée un courant de lésion qui va de la zone saine (négative) à la zone ischémique (positive) générant une déflexion positive en direction des électrodes qui font face à la lésion, ce qui se traduit par un sus-décalage ST dans les électrodes concernées (20) (21) (22).

Il existe une deuxième explication au sus-décalage ST dans le STEMI appelée "courant de lésion diastolique". Cette dernière suggère que, en diastole, la zone ischémique est davantage dépolarisée (élévation du potentiel diastolique) que la zone normale. Ainsi, son milieu extracellulaire est plus négatif (ou moins positif) que celui de la zone saine. Il s'ensuit un courant de lésion de la zone ischémique (négative) vers la zone saine (positive) créant une déflexion négative en direction des électrodes qui font face à la lésion, ce qui se traduit par un sous-décalage de l'intervalle TQ. Durant la systole, tous les cardiomyocytes (zone saine comme zone ischémique) sont dans le même état de dépolarisation. Il n'y a donc plus de différence de potentiel et le segment ST est isoélectrique. Ce sous-décalage TQ est transformé en un sus-décalage ST en raison de filtres faisant partie intégrante de tout appareil ECG. Le rôle de ces filtres est de définir le segment TQ comme la ligne de base. Ainsi, le sous-décalage TQ devient le nouveau zéro de référence et le segment ST, auparavant à zéro, se retrouve sus-décalé (23) (24). Il apparaît que le sus-décalage ST observé lors d'un STEMI est dû à une combinaison des effets systolique et diastolique mais l'effet diastolique semble être prédominant (21).

L'hypothèse du courant de lésion diastolique, soutenue par des données expérimentales difficilement réfutables, est à l'origine du présent travail. Nous émettons donc l'hypothèse que le sus-décalage ST atypique du syndrome de Brugada est la conséquence d'une élévation du potentiel diastolique de la chambre de chasse du ventricule droit.



**Figure 2 :**

*Mécanismes physiopathologiques du sus-décalage ST dans le STEMI. Les tracés noirs représentent les potentiels d'action et les complexes ECG normaux. Les tracés rouges représentent les potentiels d'action et les complexes ECG modifiés. **A** Courant de lésion diastolique : l'élévation du potentiel diastolique entraîne un sous-décalage TQ qui se transforme en un sus-décalage ST lorsque le filtre ECG est activé. **B** Courant de lésion systolique : la repolarisation plus rapide de la zone ischémique par rapport au reste du myocarde cause un léger sus-décalage ST et une augmentation de l'amplitude de l'onde T. **C** Courants de lésion diastolique et systolique : le sus-décalage ST est principalement dû au courant de lésion diastolique*

## 2. Objectif

L'objectif principal est de recréer les manifestations ECG du syndrome de Brugada en appliquant les modifications du potentiel d'action des cardiomyocytes rapportées dans la littérature. Cette étude tente de modéliser et, de ce fait, d'analyser certaines théories concernant l'électrophysiopathologie du syndrome de Brugada. Nous désirons également tester les capacités et les limites du programme ECGsim dans ce contexte.

## 3. Méthode

### 3.1 ECGsim

Nous avons utilisé un simulateur informatique d'ECG appelé "ECGsim" dans sa version 2.0. Ce simulateur est téléchargeable gratuitement à l'adresse [www.ecgsim.org](http://www.ecgsim.org). Ce programme

a été développé par le Prof. A. van Oosterom, le Prof. T. Oostendorp et dernièrement par le Dr. P. van Dam dans le département de physique médicale, université de Nijmegen, Hollande. Il permet d'étudier les relations entre l'activité électrique du cœur et les potentiels électriques sur le thorax à l'aide de l'ECG (ondes PQRST) et de cartes de potentiels de surface. Nous avons choisi cet outil en raison de sa relative facilité d'utilisation, de son interactivité ainsi que de son efficacité dans l'enseignement et la recherche.

### **3.2 Notions de base sur le fonctionnement d'ECGsim**

Toute simulation ECG impose l'utilisation de modèles biophysiques ayant pour but de relier l'électrophysiologie des cellules cardiaque avec les ondes du signal ECG observées à la surface du thorax. Il faut recourir principalement à deux modèles pour obtenir une simulation ECG. Le premier modèle concerne la génération de la source électrique, autrement dit l'activité électrique cardiaque. Il est appelé "modèle source" (source model) et doit mimer le plus fidèlement possible les phénomènes électrophysiologiques inhérents au cœur (i.e. potentiels d'action et couplage cellulaire). Le second modèle porte sur l'influence de la conductivité électrique des tissus adjacents au cœur. En effet, chaque tissu, de par sa composition, affecte plus ou moins la conduction électrique et la polarisation (par exemple une haute conductivité du sang mais une basse conductivité des poumons). Ainsi, les différences de potentiel au niveau du cœur sont modifiées sur leur parcours au travers de chaque couche de la paroi thoracique pour finalement établir les différences de potentiel mesurées à la surface du thorax, résultats recherchés de notre simulation. Ce second modèle est appelé "modèle de conductivité des volumes" ("volume conductor model") (25) (26). ECGsim est donc basé sur deux modèles biophysiques qui ont pour buts de : 1) générer une activité électrique cardiaque 2) relier les différences de potentiels transmembranaires myocardiques avec l'ECG de surface. Dans sa version 2.0, ECGsim inclut la géométrie des oreillettes, des ventricules et du torse reconstruite à partir d'images IRM humaines.

#### **3.2.1 Le modèle source ("source model")**

Le modèle source utilisé dans ECGsim est celui de l'équivalent double couches ("equivalent double layer" = EDL). Il s'agit d'une variante particulière des modèles d'équivalence source surface ("equivalent surface source model") qui se base sur le fait que toute l'activité électrique myocardique est représentée par plusieurs sources équivalentes disposées sur une surface englobant le myocarde. Le EDL exprime l'activité électrique à l'intérieur des oreillettes ou des ventricules par des moyennes d'une source en double couche ( $\approx$  épicarde et endocarde) située sur une surface fermée  $S_v$  délimitant soit les oreillettes, soit les ventricules. Chacune de ces deux surfaces est divisée en de multiples petits triangles dont chaque sommet est appelé nœud et représente une source électrique unitaire du cœur virtuel modélisant un groupe de cellules. La version 2.0 d'ECGsim possède au total 1634 nœuds. Pour chaque nœud de la surface  $S_v$ , l'intensité locale de la source en fonction du temps est considérée comme étant proportionnelle au potentiel transmembranaire des myocytes proches de ce nœud (26) (27).

#### **3.2.2 Le modèle de conductivité des volumes ("volume conductor model")**

Les résultats que nous donne le EDL doivent être modifiés afin de recueillir les différences de potentiels de surface. Cette opération est appelée "forward transfert" et dépend de la position et de l'orientation du cœur à l'intérieur du thorax, la position des électrodes sur le thorax et la géométrie globale du thorax. La conductivité des tissus adjacents est également un facteur déterminant (27) (28). Un bon modèle de conductivité des volumes comprend le cœur, les cavités cardiaques, les poumons et le thorax. Dans ECGsim, la conductivité des tissus suivants a été utilisée : tissu musculaire cardiaque et thoracique (0.2 S/m), poumons (0.04 S/m) et cavités cardiaques (0.6 S/m) (29). Pour définir le volume tissulaire impliqué dans le "forward transfert", il faut recourir à la théorie de l'angle solide. Elle spécifie que chaque nœud possède un angle fixe orienté dans une direction de l'espace définissant ainsi



un cône. Seuls les tissus compris dans ce cône influenceront le "forward transfert" de ce nœud (30).

Résoudre le problème du "forward transfert" en utilisant un ordinateur requiert la représentation des variables impliquées dans une forme numérique. La discrétisation du EDL est réalisée en spécifiant l'évolution dans le temps de l'intensité de la source électrique des différents nœuds  $N$  à différents instants  $T$ . La source est alors représentée par une matrice, la matrice  $S$ , de dimension  $N \times T$  ( $n = 1, \dots, N$  ;  $t = 1, \dots, T$ ). Les effets de la conductivité des volumes sont eux représentés par une matrice  $A$  de dimension  $L \times N$ . Cette matrice comprend les éléments  $a_{l,n}$  qui représentent la contribution de chaque source électrique générée par un nœud  $n$ , sur le potentiel au point  $l$  sur le thorax ( $l = 1 \dots L$ ). Ceci nous permet d'exprimer le potentiel de surface comme étant la matrice  $\Phi = AS$ , de dimension  $L \times T$  représentant le potentiel à n'importe quel point  $L$  du thorax (position de l'électrode), au temps  $T$  (25) (27) (29).

### **3.3 Corrélation entre la réalité et la simulation ECGsim**

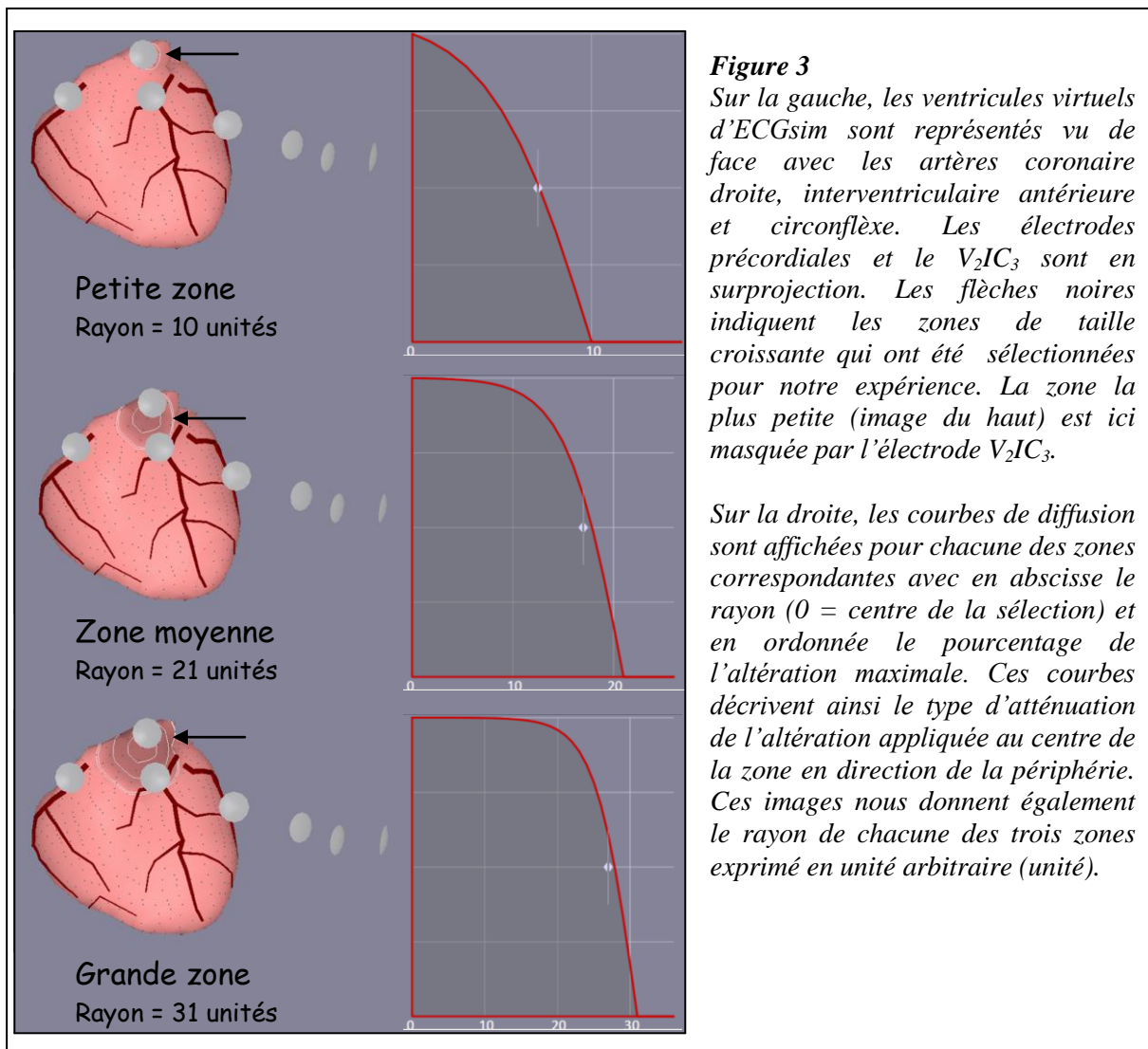
La qualité de la simulation d'ECGsim a été testée pour un sujet sain, un sujet atteint d'un syndrome de Wolff-Parkinson-White et un sujet atteint d'un syndrome Brugada en faisant des procédures inverses. Une procédure inverse est une estimation, à l'aide de différents calculs, des propriétés de dépolarisation et de repolarisation cardiaques de ces trois sujets pour chaque  $N$ . Puis, cette estimation est appliquée sur le cœur d'ECGsim. Le résultat de la simulation est alors comparé à l'ECG mesuré. Pour les trois sujets, le degré d'analogie entre l'ECG simulé et l'ECG mesuré était  $\geq 98 \%$  (29).

### **3.4 Principales fonctions d'ECGsim**

L'interface d'ECGsim propose quatre fenêtres montrant simultanément le cœur (oreillettes ou ventricules), le thorax, le potentiel d'action des cardiomyocytes sélectionnés ainsi que l'ECG correspondant. La caractéristique principale du programme est de pouvoir sélectionner une ou plusieurs zones du cœur et de créer des modifications au niveau du potentiel d'action des cardiomyocytes concernés (le temps de dépolarisation, le temps de repolarisation, le potentiel de repos, l'amplitude maximale, la pente de la dépolarisation, la pente du plateau et la pente de la repolarisation). La sélection peut être de surface variable et peut concerner soit uniquement l'endocarde ou l'épicarde soit être transmurale. Il est également possible de placer une ou plusieurs "électrodes précordiales libres" sur le thorax afin d'explorer une région particulière. Les modifications ECG engendrées par les altérations du potentiel d'action s'affichent en temps réel sur les 12 dérivations habituelles ou sur les dérivations libres. On peut visualiser les cartes de dépolarisation, de repolarisation et de potentiel de repos sur le cœur et sur le thorax. Des cartes dynamiques de dépolarisation et repolarisation cardiaques peuvent être visualisées dans le temps sous forme de films. La fonction de transfert  $A$  traduit uniquement les caractéristiques de conduction électrique des volumes du thorax et peut être affichée soit sur le thorax, soit sur le cœur, en  $\mu V/cm^2$  :

- Pour afficher la fonction de transfert  $A$  sur la surface du cœur, il faut premièrement sélectionner une électrode sur le thorax. La fonction qui s'affiche (un rang de la matrice de transfert) est le transfert de tous les points de la surface du cœur vers l'électrode sélectionnée sur le thorax. Cette fonction peut être interprétée comme étant la quantité par laquelle les éléments (nœuds) de la surface du cœur contribuent à l'ECG de surface pour l'électrode sélectionnée sur le thorax.
- Pour afficher la fonction de transfert  $A$  sur la surface du thorax, il faut premièrement sélectionner un nœud sur le cœur. La fonction qui s'affiche (une colonne de la matrice de transfert) est le transfert de tous les points de la surface du thorax à partir du nœud sélectionné sur le cœur. Cette fonction peut être interprétée comme étant la quantité par laquelle le nœud sélectionné sur le cœur contribue à l'ECG de surface.

### 3.5 Déroulement de l'expérience



Nous avons délimité arbitrairement trois zones cardiaques, de tailles croissantes (*petite*, *moyenne* et *grande*), au niveau de la chambre de chasse du ventricule droit (figure 3). Ces zones sont circulaires (imposé par le programme ECGsim) et sont centrées sur un nœud cardiaque. L'altération est créée sur le nœud cardiaque au centre de la zone et est progressivement atténuée en suivant un gradient du centre vers la périphérie du cercle de sélection selon la courbe de diffusion respective. Toutes les altérations effectuées dans ce travail ont été appliquées successivement à chacune des trois zones dans un objectif de comparaison.

Selon les recommandations, pour poser le diagnostic de Brugada, il faut pouvoir observer un sus-décalage ST dans plus d'une dérivation précordiale droite ( $V_1$  à  $V_3$ ). L'électrode  $V_2$  étant souvent l'électrode la plus touchée, nous nous sommes principalement intéressés à cette dérivation pour notre expérience. Néanmoins, selon certaines études (5) (6) (7), l'électrode  $V_2IC_3$  serait également souvent altérée et nous allons la comparer avec  $V_2$ . L'affichage de la fonction de transfert A sur le cœur virtuel et nos diverses mesures préciseront quelle électrode est la plus sensible pour étudier les altérations de la chambre de chasse du ventricule droit dans ECGsim.

### 3.5.1 Altérations du potentiel d'action visant à créer un sus-décalage ST

Dans le but d'obtenir un sus-décalage ST à l'ECG, nous nous sommes basés sur les mécanismes physiopathologiques à la base du sus-décalage ST dans le STEMI, à savoir "la théorie du courant de lésion diastolique" et "la théorie du courant de lésion systolique". Nous avons également voulu tester les hypothèses physiopathologiques principales énoncées pour le syndrome de Brugada à savoir le "modèle du trouble de repolarisation" et le "modèle du trouble de dépolarisation".

#### 3.5.1.1 "Théorie du courant de lésion diastolique" dans la genèse du STEMI

La théorie du courant de lésion diastolique précise que le sus-décalage ST présent dans le STEMI est principalement dû à une élévation du potentiel diastolique des cardiomyocytes de la zone ischémique par rapport au tissu cardiaque sain. De ce fait, nous avons simulé une augmentation progressive du potentiel diastolique des cardiomyocytes de la chambre de chasse du ventricule droit comme démontré sur la figure 4 en haut. Nous avons augmenté le potentiel diastolique de -85 à -50mV par paliers de ~1 mV, puis de -50mV à 0mV par paliers de ~5mV. Pour chaque palier, nous avons mesuré :

1. la valeur, en mV, du potentiel diastolique du nœud au centre de la zone altérée.
  2. l'amplitude du sus-décalage ST (mesuré 80 ms après le point J) en  $V_2$  et en  $V_2IC_3$ .
- L'augmentation du potentiel diastolique a premièrement été appliquée aux cardiomyocytes épicaudiques, puis, dans un deuxième temps, au travers d'une atteinte transmurale et ceci pour les 3 différentes zones préalablement décrites.

#### 3.5.1.2 "Théorie du courant de lésion systolique" dans la genèse du STEMI

La théorie du courant de lésion systolique semble être moins importante mais elle participe également au sus-décalage du segment ST dans le STEMI. Elle décrit cette altération ECG comme étant la conséquence d'une repolarisation plus rapide des cardiomyocytes de la zone ischémique par rapport au cœur sain. De ce fait, nous avons simulé un raccourcissement de la durée du potentiel d'action des cardiomyocytes de la chambre de chasse du ventricule droit (de 280 ms à 100 ms pour la *petite* zone et de 290 ms à 100 ms pour les zones *moyenne* et *grande*, par palier de 10 ms) comme démontré sur la figure 4 au milieu. Pour chaque palier de 10 ms, nous avons mesuré :

1. la durée totale, en ms, du potentiel d'action du nœud au centre de la zone altérée.
  2. l'amplitude de l'onde T, en mV, à son pic.
- Le raccourcissement du potentiel d'action a premièrement été appliquée aux cardiomyocytes épicaudiques, puis, dans un deuxième temps, au travers d'une atteinte transmurale et ceci pour les 3 différentes zones préalablement décrites.

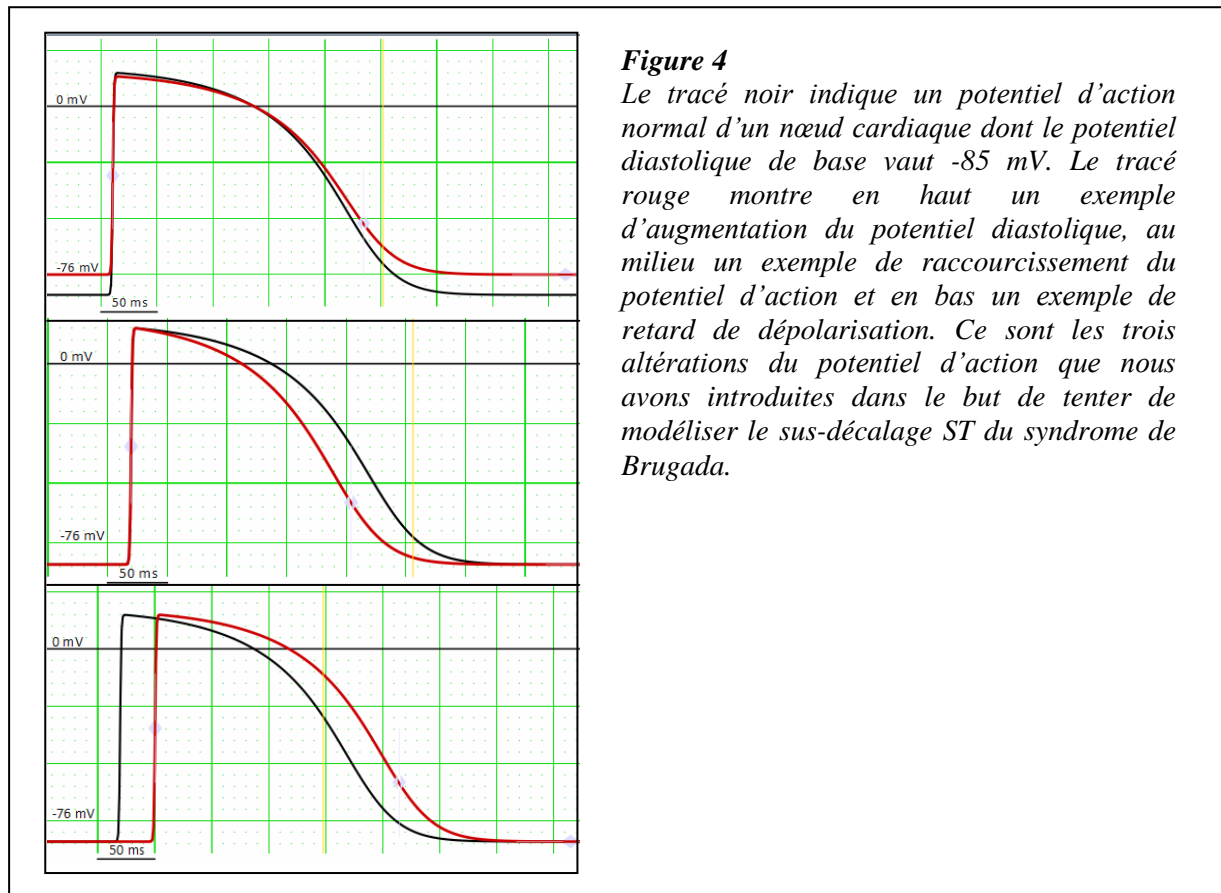
#### 3.5.1.3 "Modèle du trouble de repolarisation" dans la genèse du Brugada

En raison de l'impossibilité de modifier les potentiels d'action de façon appropriée (principalement la baisse de l'amplitude de la phase 0 et les modifications du plateau calcique), la simulation du "modèle du trouble de repolarisation" n'a pas pu être réalisée dans cette expérience.

#### 3.5.1.4 "Modèle du trouble de dépolarisation" dans la genèse du Brugada

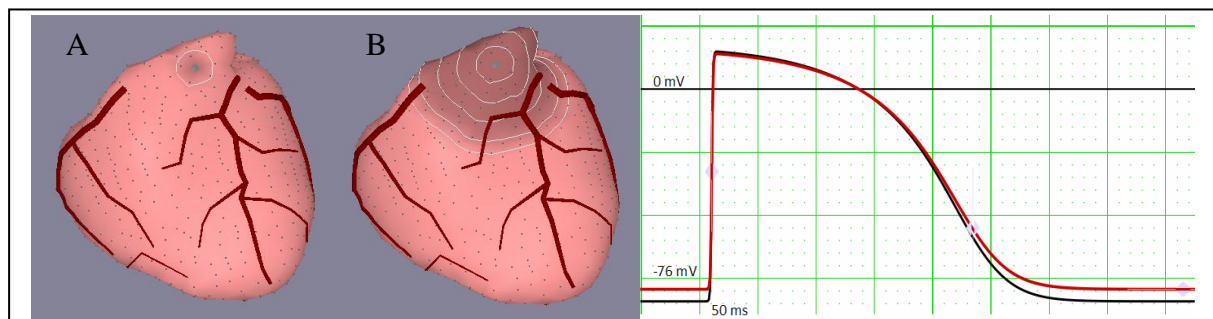
Le "modèle du trouble de dépolarisation" est caractérisé par un retard de dépolarisation de la chambre de chasse du ventricule droit. Un exemple de retard de dépolarisation est donné dans la figure 4 en bas. Sur le cœur virtuel, le cardiomyocyte au centre de la *petite* zone sélectionnée se dépolarise normalement 69.7 ms après l'initiation de la dépolarisation ventriculaire (i.e. début du QRS). Pour ce qui est des zones *moyenne* et *grande*, elles sont centrées sur le même cardiomyocyte. Leur délai physiologique respectif de dépolarisation est donc identique, à savoir de 60.5 ms après le début du QRS. Dans notre expérience, nous avons augmenté le délai de dépolarisation des cardiomyocytes de la chambre de chasse du ventricule droit jusqu'à obtenir un QRS de 200 ms. Le retard de dépolarisation a premièrement été appliqué aux cardiomyocytes épicaudiques, puis, dans un deuxième

temps, de manière transmurale et ceci pour les 3 différentes zones préalablement décrites.



### 3.5.1.5 Zone variable

Afin de mieux comprendre la relation entre la taille de la lésion et les altérations du segment ST, nous avons sélectionné la plus petite zone possible (rayon de 10 unités) dans la chambre de chasse du ventricule droit (figure 5A). Nous avons augmenté le potentiel diastolique de cette zone de 5 mV, c'est-à-dire à une valeur de -80 mV au lieu de ses -85 mV physiologiques. Puis nous avons agrandi progressivement le rayon de la zone sélectionnée par paliers de 2 unités tout en conservant le potentiel diastolique à -80 mV. Le plus grand rayon de cette expérience est de 46 unités (figure 5B). Pour chaque rayon, nous avons mesuré l'amplitude du sus-décalage ST (mesuré 80 ms après le point J) en  $V_2$  et en  $V_2IC_3$ . Cette expérience a été faite pour une zone épicardique et une zone transmurale.

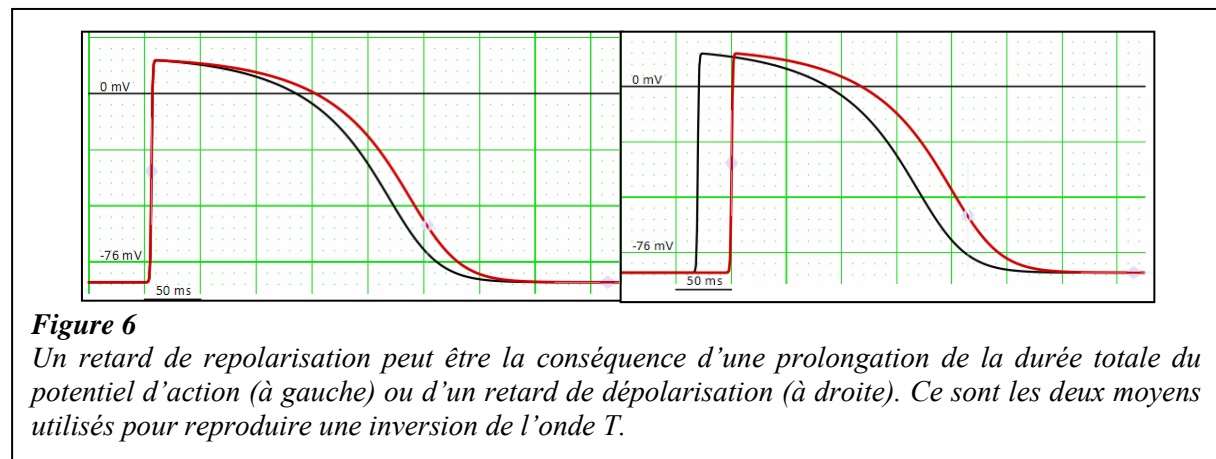


**Figure 5**

Le panneau A montre la zone la plus petite (rayon = 10 unités) et le panneau B la zone la plus grande (rayon = 46 unités) que nous avons utilisées pour faire varier le rayon. Le potentiel diastolique est maintenu constant à -80 mV pour chacun des rayons.

### 3.5.2 Altérations du potentiel d'action visant à créer une inversion de l'onde T

L'altération de type 1 de l'ECG est un élément nécessaire pour poser le diagnostic de syndrome de Brugada. Cette altération comprend, par définition, un sus-décalage ST convexe suivi d'une onde T négative. Il est donc nécessaire de créer une inversion de l'onde T pour que notre tentative de reproduction des altérations ECG du syndrome de Brugada soit complète. Pour ce faire, nous avons simulé un retard de repolarisation. Ce dernier peut être consécutif soit à une prolongation de la durée totale du potentiel d'action, soit à un retard de dépolarisation (figure 6). Comme la définition ne précise pas la taille minimum que doit avoir cette onde T négative, nous n'avons pas cherché à reproduire différents retards de repolarisation pour les corrélés à l'amplitude de l'inversion de l'onde T.



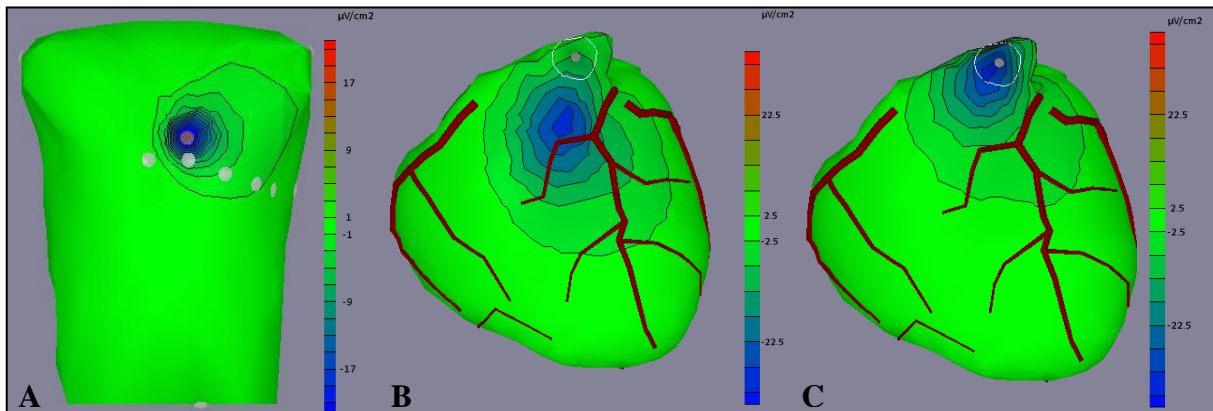
## 4. Résultats

De façon générale, les résultats détaillés des différentes mesures de ce travail sont disponibles sur demande.

### 4.1 Comparaison entre les électrodes $V_2$ et $V_2IC_3$

Dans le syndrome de Brugada, une normalisation transitoire de l'ECG est possible. Ceci pose un problème de diagnostic qui peut être partiellement résolu par l'administration de bloqueurs de canaux sodiques. En partant du principe que les anomalies du syndrome de Brugada se situent au niveau de la chambre de chasse du ventricule droit, une électrode positionnée en  $V_2IC_3$  serait plus sensible que la dérivation  $V_2$  habituelle, car située précisément en face de cette chambre de chasse. Cette meilleure sensibilité permettrait d'améliorer le rendement diagnostique de l'ECG. L'affichage de la fonction de transfert A d'ECGsim permet de mieux comprendre la raison de cette meilleure sensibilité. Dans la figure 7, un nœud a été sélectionné au niveau de la chambre de chasse du ventricule droit (7B, point gris). Les zones de projection de ce nœud au niveau du thorax sont représentées en 7A par des lignes d'isopotentiels quasi circulaires. En d'autres termes, toute altération des propriétés électrophysiologiques de ce nœud sera visible sur des électrodes de surface se trouvant à l'intérieur de ces lignes d'isopotentiels. La figure 7A montre que l'électrode optimale pour explorer la chambre de chasse se trouve en dessus de  $V_2$ , au centre des lignes d'isopotentiels. Les électrodes situées en dehors des lignes d'isopotentiels (vert) ne verront pas ou peu se modifier leur tracé ECG lors d'altérations appliquées à la chambre de chasse. Ainsi, l'électrode précordiale conventionnelle qui se rapproche le plus de la zone sensible du torse est  $V_2$ . Ce résultat est peu étonnant puisque nous savons cliniquement que  $V_2$  est la dérivation la plus souvent modifiée dans le syndrome de Brugada. A l'inverse, la figure 7B montre les lignes d'isopotentiels des territoires explorés par  $V_2$  correspondant au ventricule droit et à la chambre de chasse. Notez que ce territoire ne comprend que partiellement le sommet de la chambre de chasse. La figure 7C montre que le territoire ventriculaire exploré par  $V_2IC_3$  est parfaitement en regard de la chambre de chasse, ce qui

explique sa plus grande sensibilité à détecter les altérations ECG du syndrome de Brugada. Pour une très grande partie de nos mesures (voir la section *Résultats*), le sus-décalage ST était plus prononcé pour  $V_2IC_3$  que pour  $V_2$  après introduction d'altérations du potentiel d'action du nœud sélectionné, ce qui confirme les observations rapportées ci-dessus.



**Figure 7**

*Affichage de la fonction de transfert A sur le torse et sur les ventricules virtuels d'ECGsim.*

*A) Les électrodes précordiales habituelles  $V_1$  à  $V_6$  ainsi que  $V_2IC_3$  (en brun) sont représentées au niveau du torse. Les lignes d'isopotentiels circulaires sur le torse représentent les zones de projection du nœud sélectionné en 7B.*

*B) Les lignes d'isopotentiels correspondent au territoire du ventricule droit et de la chambre de chasse exploré par  $V_2$ .*

*C) Les lignes d'isopotentiels correspondent au territoire du ventricule droit et de la chambre de chasse exploré par  $V_2IC_3$ .*

## 4.2 Reproduction du sus-décalage ST

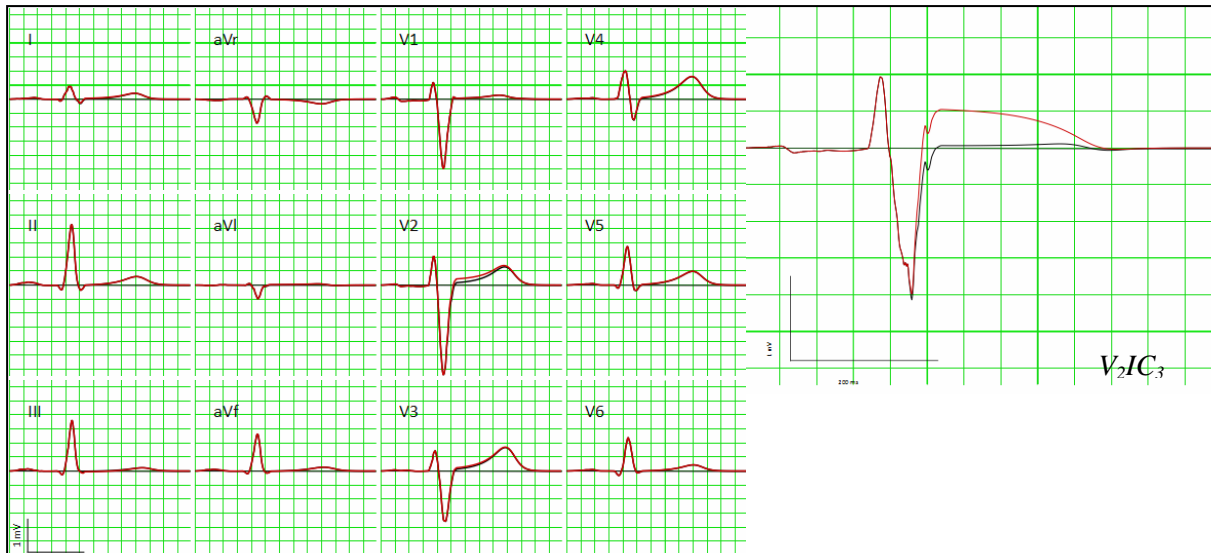
### 4.2.1 "Théorie du courant de lésion diastolique"

#### Petite zone épicaudique

**$V_2$**  : L'élévation progressive du potentiel diastolique des cardiomyocytes épicaudiques au niveau de la *petite zone* produit un faible sus-décalage ST en  $V_2$  (figure 8, panneau de gauche, tracé rouge). Le sus-décalage maximal du segment ST par rapport au segment ST par défaut est de 0.35 mV (3.5 mm) pour un potentiel diastolique de 0 mV. Sur un ECG comprenant les dérivation conventionnelles, le sus-décalage ST est uniquement localisé au niveau de la dérivation précordiale  $V_2$ . Le graphique 1 montre la **relation linéaire** entre le potentiel diastolique en abscisse, et l'amplitude du segment ST en  $V_2$  en ordonnée. Ainsi, chaque élévation de 10 mV du potentiel diastolique entraîne un sus-décalage ST de 0.041 mV (0.41 mm).

**$V_2IC_3$**  : Concernant la dérivation  $V_2IC_3$ , l'élévation du potentiel diastolique épicaudique de la *petite zone* entraîne également un sus-décalage ST (figure 8, panneau de droite, tracé rouge). Le sus-décalage maximal du segment ST par rapport au segment ST par défaut est de 1.27 mV (12.7 mm) pour un potentiel diastolique de 0 mV. Le graphique 1 montre la **relation linéaire** entre le potentiel diastolique en abscisse, et l'amplitude du segment ST en  $V_2IC_3$  en ordonnée. Ainsi, chaque élévation de 10 mV du potentiel diastolique entraîne un sus-décalage ST de 0.151 mV (1.51 mm). **Notez la meilleure sensibilité de cette dérivation à détecter une élévation du segment ST par rapport à  $V_2$  pour des altérations comparables.**





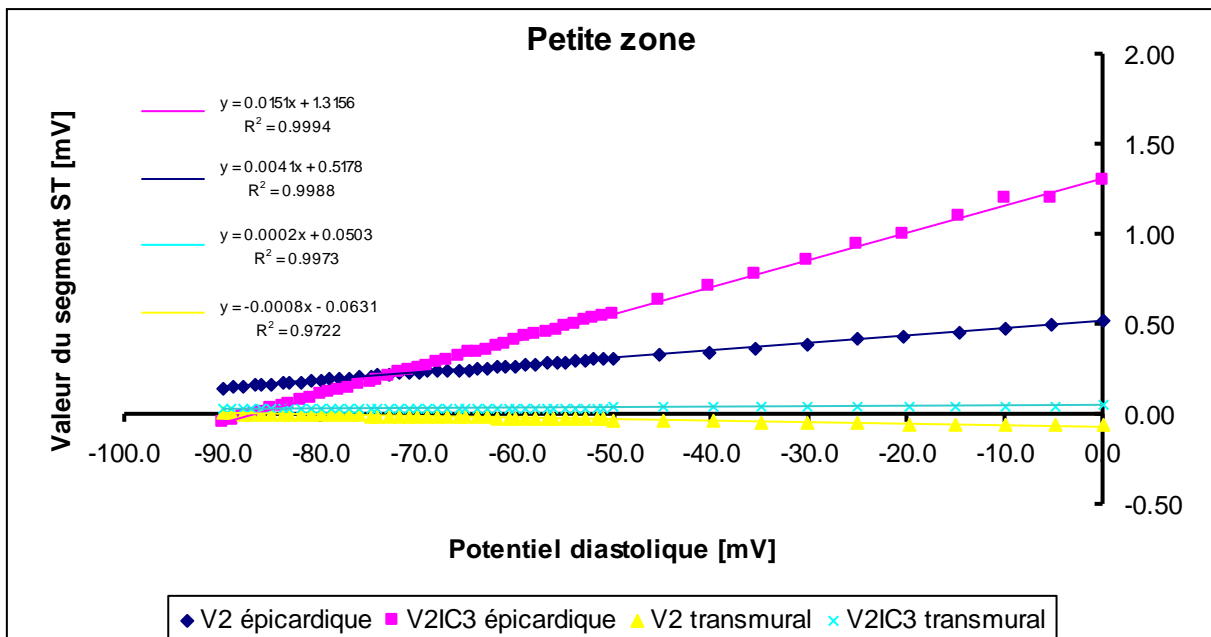
**Figure 8**

Tracé ECG conventionnel à gauche et dérivation  $V_2IC_3$  à droite. Le tracé noir correspond au tracé par défaut et le tracé rouge correspond à une élévation du potentiel diastolique épicaudique à  $-60.1$  mV au niveau de la petite zone.

#### Petite zone transmurale

$V_2$  : L'élévation transmurale du potentiel diastolique des cardiomyocytes de la *petite zone* ne crée aucune modification appréciable du tracé ECG de la dérivation  $V_2$  ainsi que des autres dérivations conventionnelles. Le graphique 1 montre la **relation linéaire** entre le potentiel diastolique en abscisse, et l'amplitude du segment ST en  $V_2$  en ordonnée.

$V_2IC_3$  : Pour la dérivation  $V_2IC_3$ , l'élévation transmurale du potentiel diastolique des cardiomyocytes ne modifie également pas le tracé ECG. Le graphique 1 montre la **relation linéaire** entre le potentiel diastolique en abscisse, et l'amplitude du segment ST en  $V_2IC_3$  en ordonnée.



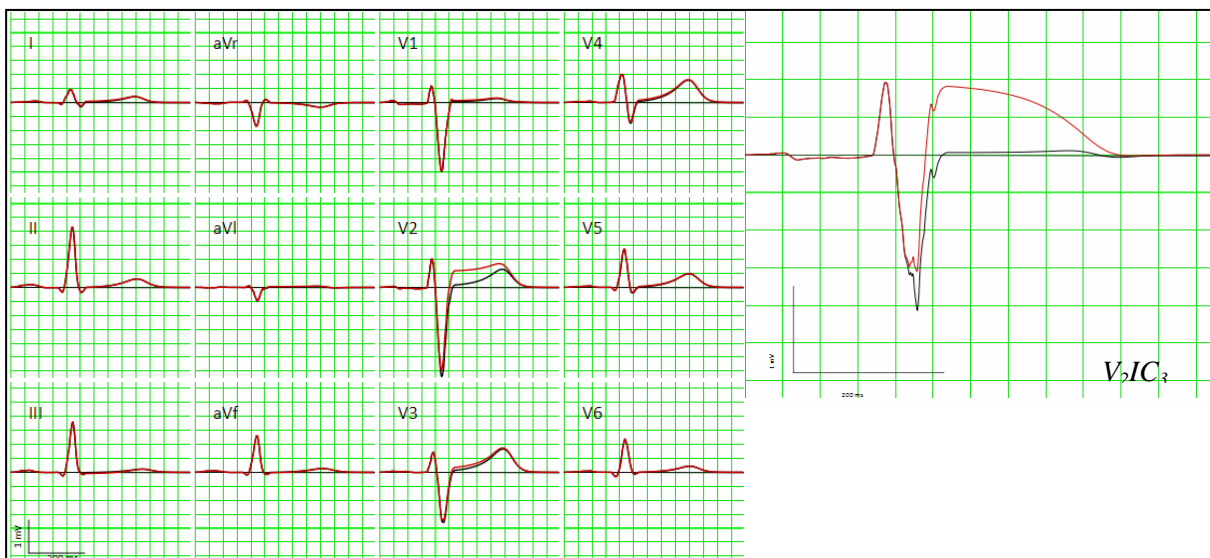
**Graphique 1 (petite zone)**

La relation entre le potentiel diastolique et la valeur du segment ST est linéaire pour les 4 types de mesure (test d'ANOVA :  $p < 0.0001$ ). Plus la pente de la droite est forte, plus le segment ST est sensible aux variations de potentiel diastolique. Les modifications transmursales ont une pente plus faible en comparaison aux modifications épicaudiques.

### Zone moyenne épicardique

**V<sub>2</sub>** : L'élévation progressive du potentiel diastolique des cardiomyocytes épicaudiques au niveau de la zone *moyenne* produit un sus-décalage ST en V<sub>2</sub> (figure 9, panneau de gauche, tracé rouge). Le sus-décalage maximal du segment ST par rapport au segment ST par défaut est de 3.33 mV (33.3 mm) pour un potentiel diastolique de 0 mV. Sur un ECG comprenant les dérivation conventionnelles, le sus-décalage ST est principalement localisé au niveau de la dérivation précordiale V<sub>2</sub>, mais cette modification du segment ST est également retrouvée, dans une moindre mesure, en V<sub>3</sub>. Un faible sus-décalage ST apparaît au niveau des dérivation V<sub>1</sub> et V<sub>4</sub> lorsque des élévations importantes du potentiel diastolique (~-50 mV et supérieures) sont appliquées. Le graphique 2 montre la **relation linéaire** entre le potentiel diastolique en abscisse, et l'amplitude du segment ST en V<sub>2</sub> en ordonnée. Ainsi, chaque élévation de 10 mV du potentiel diastolique entraîne un sus-décalage ST de 0.391 mV (3.91 mm).

**V<sub>2</sub>IC<sub>3</sub>** : Concernant la dérivation V<sub>2</sub>IC<sub>3</sub>, l'élévation du potentiel diastolique au niveau des cardiomyocytes épicaudiques entraîne également un sus-décalage ST (figure 9, panneau de droite, tracé rouge). Le sus-décalage maximal du segment ST par rapport au segment ST par défaut est de 5.87 mV (58.7 mm) pour un potentiel diastolique de 0 mV. Le graphique 2 montre la **relation linéaire** entre le potentiel diastolique en abscisse, et l'amplitude du segment ST en V<sub>2</sub>IC<sub>3</sub> en ordonnée. Ainsi, chaque élévation de 10 mV du potentiel diastolique entraîne un sus-décalage ST de 0.693 mV (6.93 mm). **Notez à nouveau la plus grande sensibilité de cette dérivation aux altérations du potentiel diastolique par rapport à V<sub>2</sub>.**



**Figure 9**

Tracé ECG conventionnel à gauche et dérivation V<sub>2</sub>IC<sub>3</sub> à droite. Le tracé noir correspond au tracé par défaut et le tracé rouge correspond à une élévation du potentiel diastolique épicaudique à -75.1 mV au niveau de la zone moyenne.

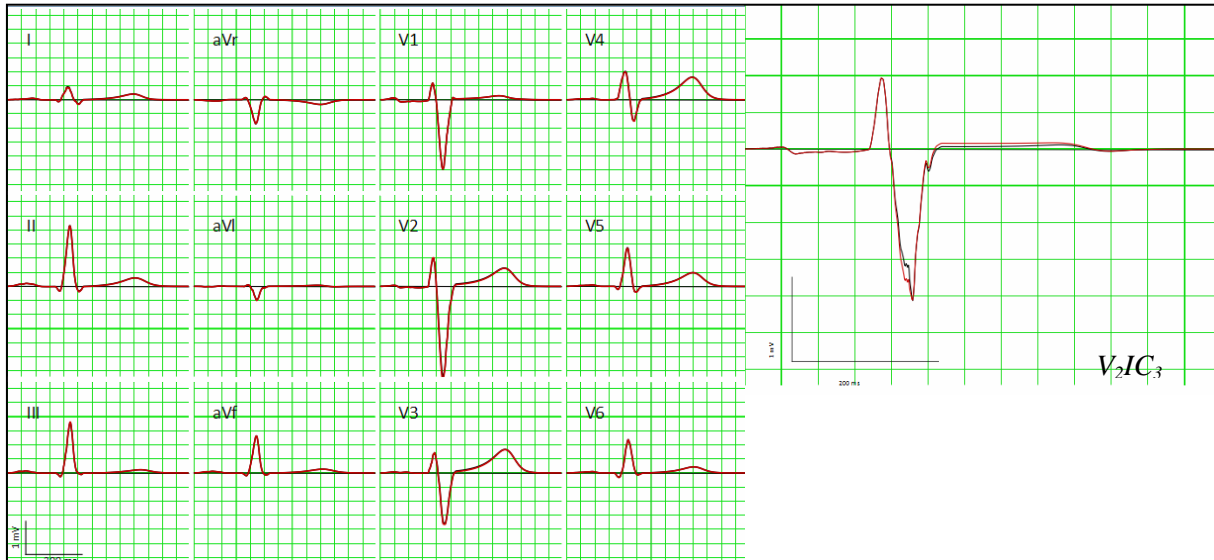
### Zone moyenne transmurale

**V<sub>2</sub>** : L'élévation transmurale du potentiel diastolique des cardiomyocytes de la zone *moyenne* de -85 mV à ~-30 mV ne crée aucune modification visible du tracé ECG de la dérivation V<sub>2</sub> ainsi que des autres dérivation conventionnelles (figure 10, panneau de gauche, tracé rouge). Pour des augmentations extrêmes du potentiel diastolique (~-30 mV et supérieures), un faible sous-décalage ST apparaît en V<sub>2</sub> et en V<sub>3</sub>. Le graphique 2 montre la **relation linéaire** entre le potentiel diastolique en abscisse, et l'amplitude du segment ST en V<sub>2</sub> en ordonnée. Ainsi, chaque élévation de 10 mV du potentiel diastolique entraîne un sous-décalage ST de 0.017 mV (0.17 mm).

**V<sub>2</sub>IC<sub>3</sub>** : Pour la dérivation V<sub>2</sub>IC<sub>3</sub>, l'élévation transmurale du potentiel diastolique des

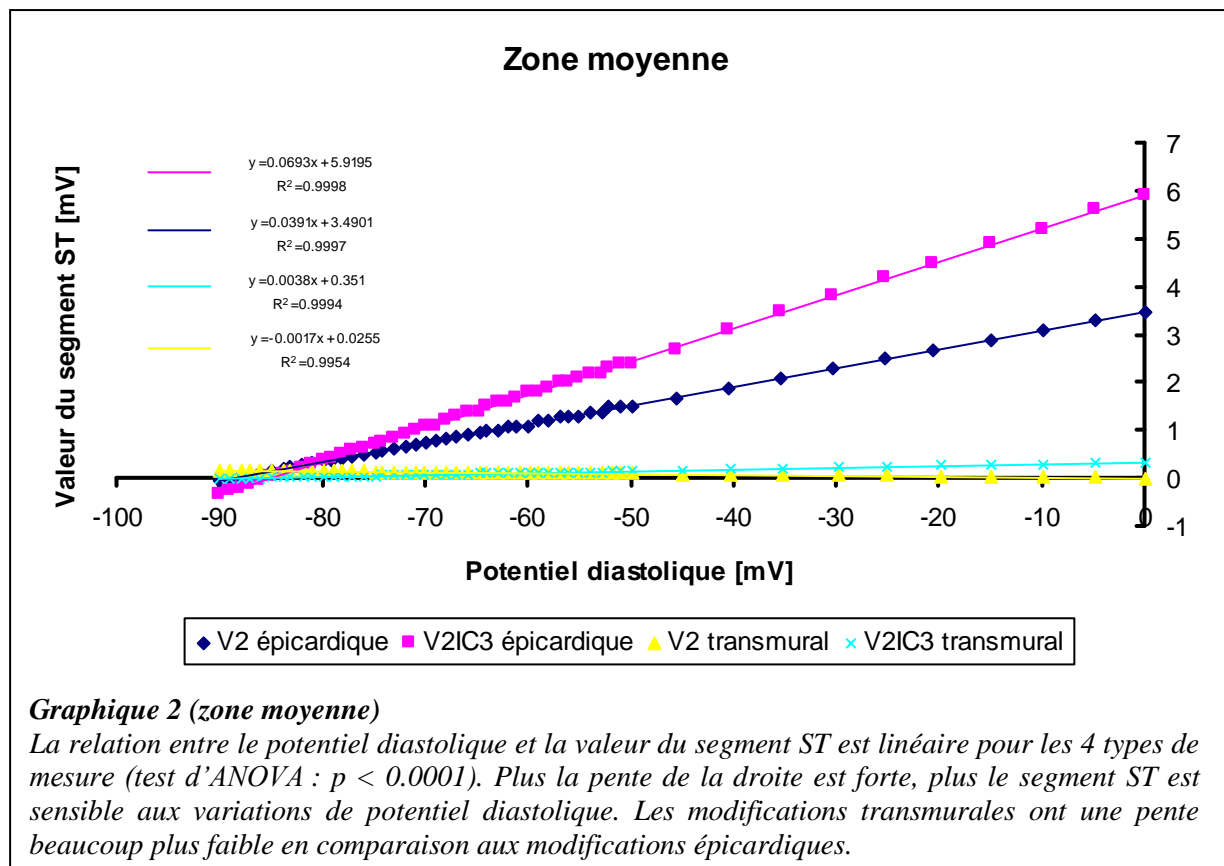


cardiomyocytes crée un faible sus-décalage ST (figure 10, panneau de droite, tracé rouge). Le sus-décalage maximal du segment ST par rapport au segment ST par défaut est de 0.32 mV (3.2 mm) pour un potentiel diastolique de 0 mV. Le graphique 2 montre la **relation linéaire** entre le potentiel diastolique en abscisse, et l'amplitude du segment ST en  $V_2IC_3$  en ordonnée. Ainsi, chaque élévation de 10 mV du potentiel diastolique entraîne un sus-décalage ST de 0.038 mV (0.38 mm). Notez la capacité de cette dérivation à mettre en évidence un sus-décalage ST contrairement à  $V_2$ .



**Figure 10**

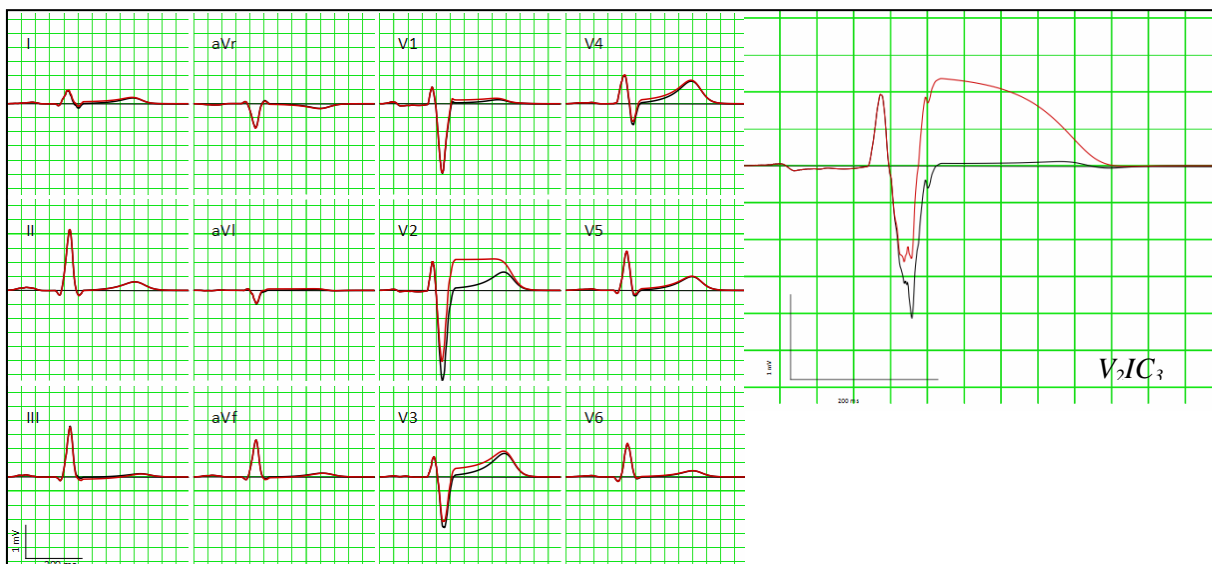
Tracé ECG conventionnel à gauche et dérivation  $V_2IC_3$  à droite. Le tracé noir correspond au tracé par défaut et le tracé rouge correspond à une élévation du potentiel diastolique transmurale à -75 mV au niveau de la zone moyenne.



### Grande zone épicardique

**V<sub>2</sub>** : L'élévation progressive du potentiel diastolique des cardiomyocytes épicardiques au niveau de la *grande zone* produit un sus-décalage ST en V<sub>2</sub> (figure 11, panneau de gauche, tracé rouge). Le sus-décalage maximal du segment ST par rapport au segment ST par défaut est de 6.53 mV (65.3 mm) pour un potentiel diastolique de 0 mV. Sur un ECG comprenant les dérivations conventionnelles, le sus-décalage ST est principalement localisé au niveau de la dérivation précordiale V<sub>2</sub>, mais cette modification du segment ST est également retrouvée, dans une moindre mesure, en V<sub>3</sub>. Un sus-décalage ST apparaît au niveau des dérivations V<sub>1</sub> et V<sub>4</sub> lorsque l'augmentation du potentiel diastolique se situe à ~70 mV et au-delà. Le graphique 3 montre la **relation linéaire** entre le potentiel diastolique en abscisse, et l'amplitude du segment ST en V<sub>2</sub> en ordonnée. Ainsi, chaque élévation de 10 mV du potentiel diastolique entraîne un sus-décalage ST de 0.771 mV (7.71 mm).

**V<sub>2</sub>IC<sub>3</sub>** : Concernant la dérivation V<sub>2</sub>IC<sub>3</sub>, l'élévation du potentiel diastolique au niveau des cardiomyocytes épicardiques entraîne également un important sus-décalage ST (figure 11, panneau de droite, tracé rouge). Le sus-décalage maximal du segment ST par rapport au segment ST par défaut est de 7.67 mV (76.7 mm) pour un potentiel diastolique de 0 mV. Le graphique 3 montre la **relation linéaire** entre le potentiel diastolique en abscisse, et l'amplitude du segment ST en V<sub>2</sub>IC<sub>3</sub> en ordonnée. Ainsi, chaque élévation de 10 mV du potentiel diastolique entraîne un sus-décalage ST de 0.898 mV (8.98 mm). **Notez à nouveau la plus grande sensibilité de cette dérivation aux altérations du potentiel diastolique par rapport à V<sub>2</sub>.**



**Figure 11**

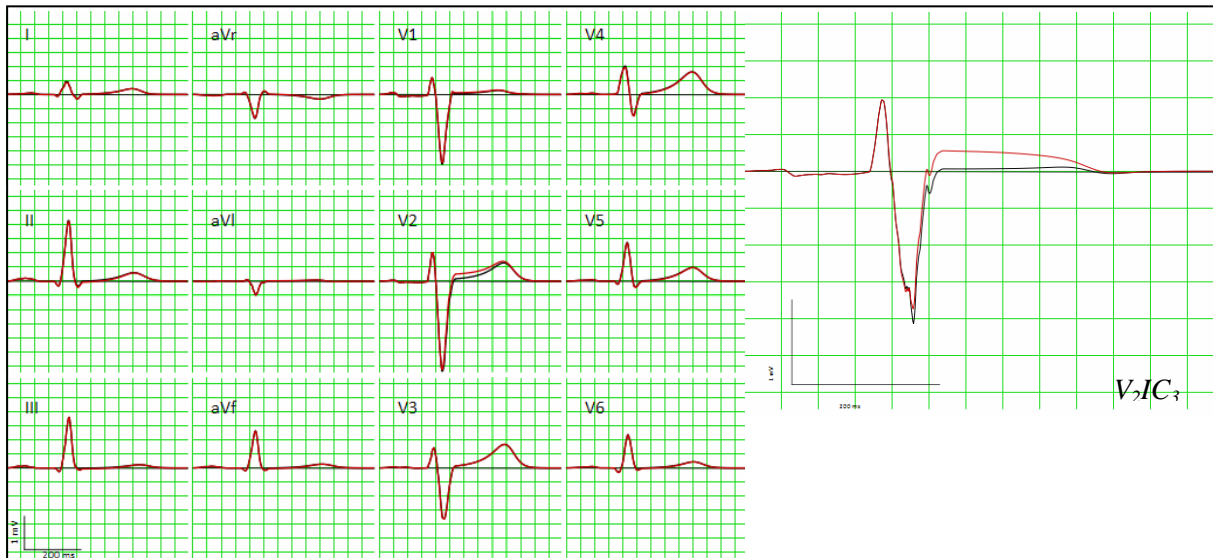
Tracé ECG conventionnel à gauche et dérivation V<sub>2</sub>IC<sub>3</sub> à droite. Le tracé noir correspond au tracé par défaut et le tracé rouge correspond à une élévation du potentiel diastolique épicaudique à -75.1 mV au niveau de la grande zone.

### Grande zone transmurale

**V<sub>2</sub>** : L'élévation transmurale du potentiel diastolique des cardiomyocytes au niveau de la *grande zone* produit un sus-décalage ST en V<sub>2</sub> (figure 12, panneau de gauche, tracé rouge). Le sus-décalage maximal du segment ST par rapport au segment ST par défaut est de 1.13 mV (11.3 mm) pour un potentiel diastolique de 0 mV. Sur un ECG comprenant les dérivations conventionnelles, le sus-décalage ST est quasi uniquement localisé au niveau de la dérivation précordiale V<sub>2</sub>. **Ceci suggère que le syndrome de Brugada touchant les dérivations V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub> ne peut être reproduit par une altération transmurale touchant une zone étendue, ce qui renforce l'hypothèse d'une atteinte épicaudique.** Le graphique 3 montre la **relation linéaire** entre le potentiel diastolique en abscisse, et l'amplitude du

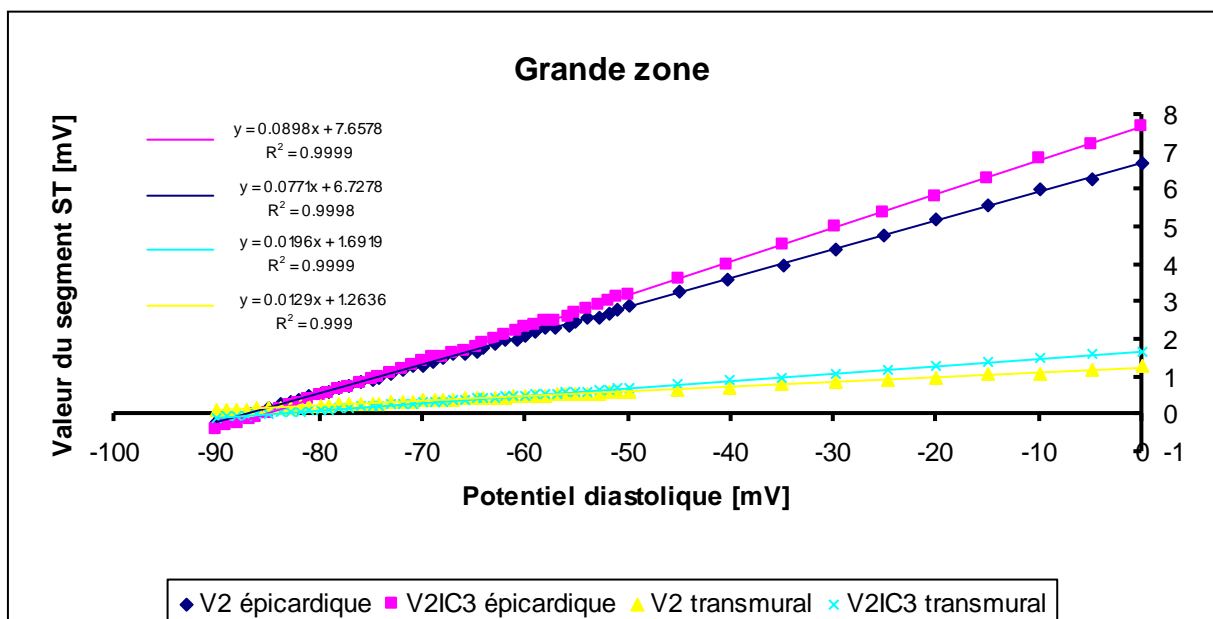
segment ST en  $V_2$  en ordonnée. Ainsi, chaque élévation de 10 mV du potentiel diastolique entraîne un sus-décalage ST de 0.129 mV (1.29 mm).

**$V_2IC_3$ :** Pour la dérivation  $V_2IC_3$ , l'élévation transmurale du potentiel diastolique des cardiomyocytes crée un sus-décalage ST (figure 12, panneau de droite, tracé rouge). Le sus-décalage maximal du segment ST par rapport au segment ST par défaut est de 1.67 mV (16.7 mm) pour un potentiel diastolique de 0 mV. Le graphique 3 montre la **relation linéaire** entre le potentiel diastolique en abscisse, et l'amplitude du segment ST en  $V_2IC_3$  en ordonnée. Ainsi, chaque élévation de 10 mV du potentiel diastolique entraîne un sus-décalage ST de 0.196 mV (1.96 mm). Notez à nouveau la plus grande sensibilité de cette dérivation aux altérations du potentiel diastolique par rapport à  $V_2$ .



**Figure 12**

Tracé ECG conventionnel à gauche et dérivation  $V_2IC_3$  à droite. Le tracé noir correspond au tracé par défaut et le tracé rouge correspond à une élévation du potentiel diastolique transmurale à -75.2 mV au niveau de la grande zone.



**Graphique 3 (grande zone)**

La relation entre le potentiel diastolique et la valeur du segment ST est linéaire pour les 4 types de mesure (test d'ANOVA :  $p < 0.0001$ ). Plus la pente de la droite est forte, plus le segment ST est sensible aux variations de potentiel diastolique. **Les modifications transmursales ont une pente beaucoup plus faible en comparaison aux modifications épicaudiques.**

#### 4.2.2 "Théorie du courant de lésion systolique"

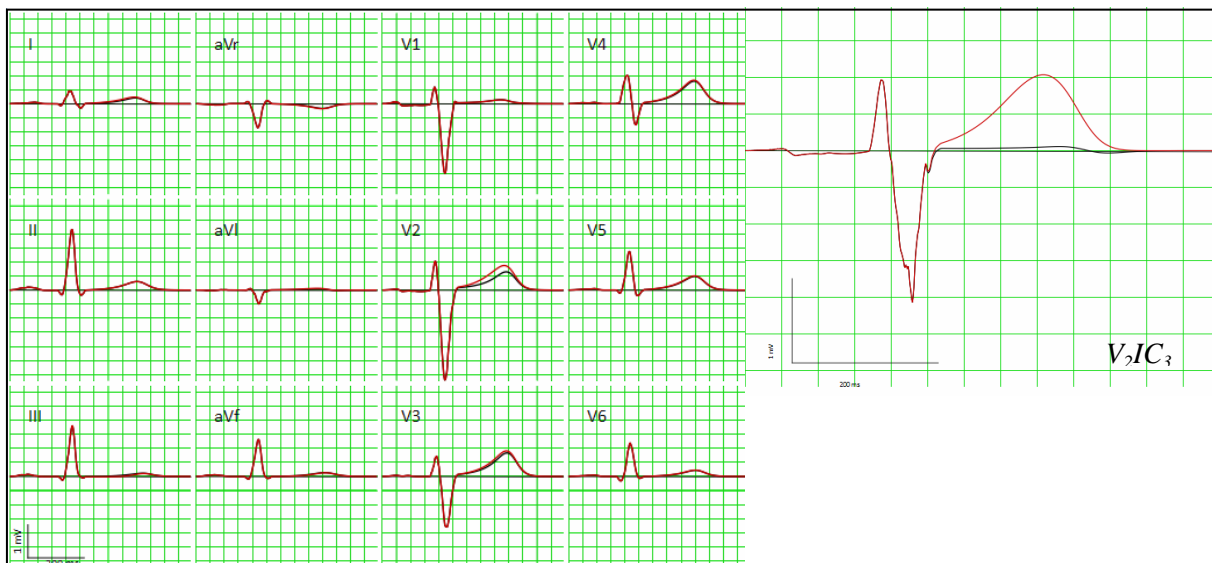
La théorie du courant de lésion systolique est supposée jouer un rôle secondaire dans le mécanisme de sus-décalage ST dans le STEMI. Cependant, lorsque nous appliquons un raccourcissement de la durée des potentiels d'action des cardiomyocytes de la chambre de chasse du ventricule droit sur ECGsim, il ne se produit pas de sus-décalage ST mais une accentuation de l'amplitude de l'onde T des dérivations précordiales droites. Pour cette raison, nous avons mesuré l'amplitude de l'onde T à son pic au lieu du sus-décalage ST comme initialement prévu.

Pour les cardiomyocytes de la *petite zone*, la durée par défaut du potentiel d'action est de 280 ms. Pour les cardiomyocytes des zones *moyenne* et *grande*, la durée par défaut du potentiel d'action est de 290 ms.

##### Petite zone épicardique

**V<sub>2</sub>** : Le raccourcissement du potentiel d'action des cardiomyocytes épicaudiques au niveau de la *petite zone* produit une augmentation de l'amplitude de l'onde T en V<sub>2</sub> (figure 13, panneau de gauche, tracé rouge). L'augmentation maximale de l'onde T par rapport à l'onde T par défaut est de 0.33 mV (3.3 mm) pour une durée de potentiel d'action de 100 ms. Sur un ECG comprenant les dérivations conventionnelles, l'augmentation de l'amplitude de l'onde T est quasi uniquement localisée au niveau de la dérivation précordiale V<sub>2</sub>. Le graphique 4 montre la **relation** entre la durée du potentiel d'action en abscisse, et l'amplitude de l'onde T en V<sub>2</sub> en ordonnée.

**V<sub>2</sub>IC<sub>3</sub>** : Concernant la dérivation V<sub>2</sub>IC<sub>3</sub>, le raccourcissement du potentiel d'action au niveau des cardiomyocytes épicaudiques entraîne également une augmentation de l'amplitude de l'onde T (figure 13, panneau de droite, tracé rouge). L'augmentation maximale de l'onde T par rapport à l'onde T par défaut est de 1.461 mV (14.61 mm) pour une durée de potentiel d'action de 100 ms. Le graphique 4 montre la **relation** entre la durée du potentiel d'action en abscisse, et l'amplitude de l'onde T en V<sub>2</sub>IC<sub>3</sub> en ordonnée.



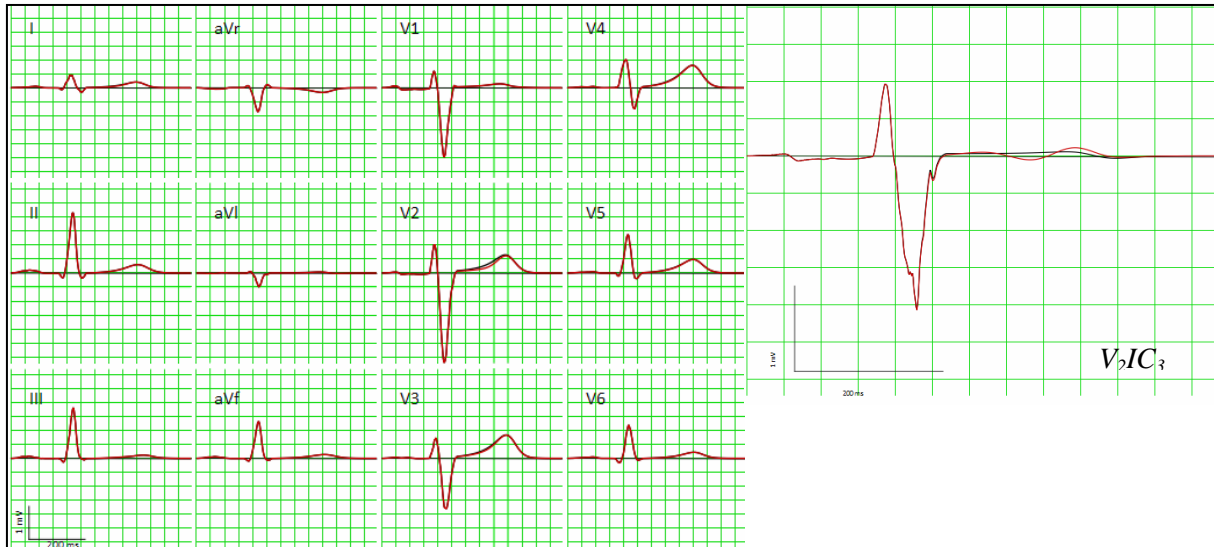
**Figure 13**

Tracé ECG conventionnel à gauche et dérivation V<sub>2</sub>IC<sub>3</sub> à droite. Le tracé noir correspond au tracé par défaut et le tracé rouge correspond à une durée raccourcie du potentiel d'action épicaudique à 200 ms au niveau de la *petite zone*.

##### Petite zone transmurale

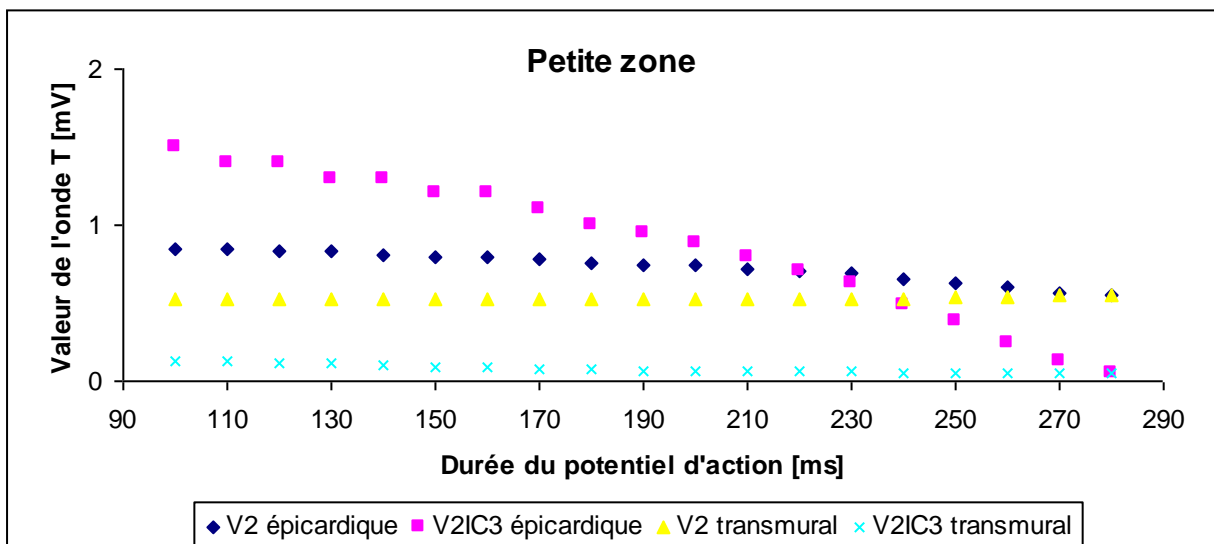
**V<sub>2</sub>** : Le raccourcissement transmurale du potentiel d'action des cardiomyocytes de la *petite zone* ne crée aucune modification du tracé ECG de la dérivation V<sub>2</sub> ainsi que des autres dérivations conventionnelles (figure 14, panneau de gauche, tracé rouge). Le graphique 4 montre la **relation** entre la durée du potentiel d'action en abscisse, et l'amplitude de l'onde T en V<sub>2</sub> en ordonnée.

**V<sub>2</sub>IC<sub>3</sub>** : Pour la dérivation V<sub>2</sub>IC<sub>3</sub>, le raccourcissement transmural du potentiel d'action des cardiomyocytes entraîne l'apparition d'une onde T biphasique dont la première partie est négative et la seconde positive (figure 14, panneau de droite, tracé rouge). Nous avons mesuré l'amplitude de l'onde T dans sa partie positive. Le graphique 4 montre la **relation** entre la durée du potentiel d'action en abscisse, et l'amplitude de l'onde T en ordonnée dans la dérivation V<sub>2</sub>IC<sub>3</sub>.



**Figure 14**

Tracé ECG conventionnel à gauche et dérivation V<sub>2</sub>IC<sub>3</sub> à droite. Le tracé noir correspond au tracé par défaut et le tracé rouge correspond à une durée du potentiel d'action transmural raccourcie à 150 ms au niveau de la petite zone.



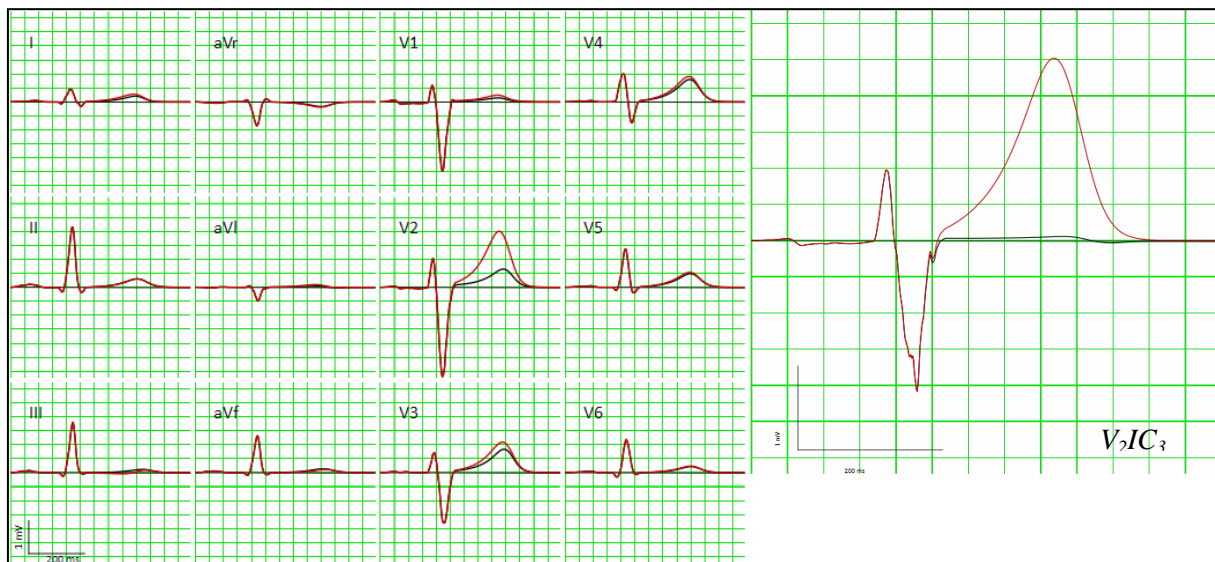
**Graphique 4 (petite zone)**

Relation entre la durée du potentiel d'action et l'amplitude de l'onde T. Plus la durée du potentiel d'action est raccourcie, plus l'onde T est grande. **Pour une même durée de potentiel d'action, les modifications épicardiques font plus varier la valeur de l'onde T que les modifications transmuraux.**

### Zone moyenne épicardique

**V<sub>2</sub>**: Le raccourcissement du potentiel d'action des cardiomyocytes épicardiques au niveau de la zone *moyenne* produit une augmentation de l'amplitude de l'onde T en V<sub>2</sub> (figure 15, panneau de gauche, tracé rouge). L'augmentation maximale de l'onde T par rapport à l'onde T par défaut est de 3.68 mV (36.8 mm) pour une durée de potentiel d'action de 100 ms. Sur un ECG comprenant les dérivations conventionnelles, l'augmentation de l'amplitude de l'onde T est principalement localisée au niveau de V<sub>2</sub>, mais cette modification de l'onde est également retrouvée, dans une moindre mesure, en V<sub>3</sub>. Une légère augmentation de l'onde T apparaît au niveau des dérivations V<sub>1</sub> et V<sub>4</sub> lorsque des raccourcissements importants du potentiel d'action sont introduits. Le graphique 5 montre la **relation non linéaire** entre la durée du potentiel d'action en abscisse, et l'amplitude de l'onde T en V<sub>2</sub> en ordonnée.

**V<sub>2</sub>IC<sub>3</sub>**: Concernant la dérivation V<sub>2</sub>IC<sub>3</sub>, le raccourcissement du potentiel d'action au niveau des cardiomyocytes épicardiques entraîne également une augmentation de l'amplitude de l'onde T (figure 15, panneau de droite, tracé rouge). L'augmentation maximale de l'onde T par rapport à l'onde T par défaut est de 6.47 mV (64.7 mm) pour une durée de potentiel d'action de 100 ms. Le graphique 5 montre la **relation non linéaire** entre la durée du potentiel d'action en abscisse, et l'amplitude de l'onde T en V<sub>2</sub>IC<sub>3</sub> en ordonnée.



**Figure 15**

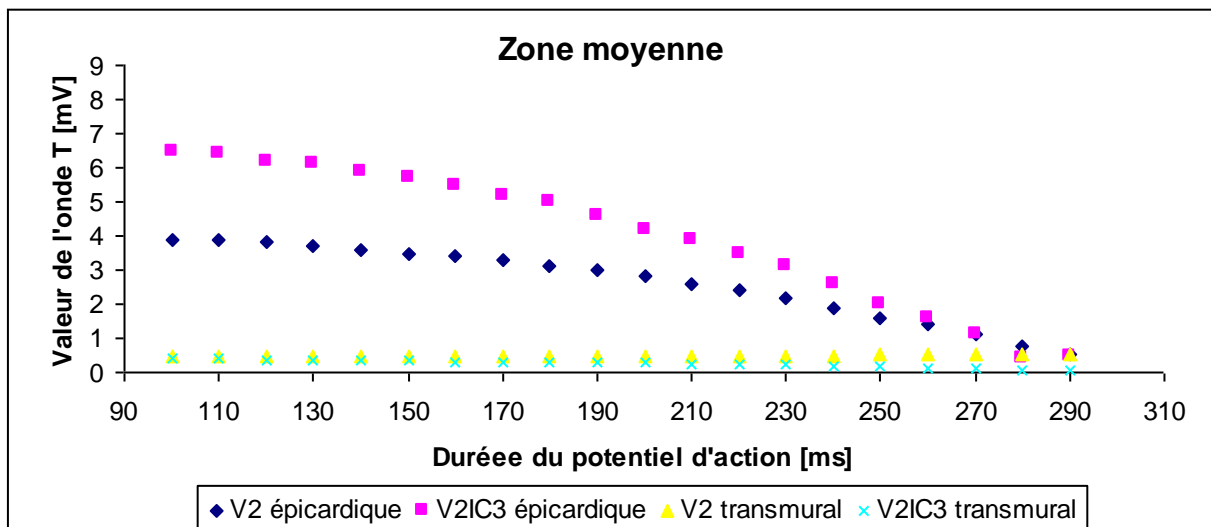
Tracé ECG conventionnel à gauche et dérivation V<sub>2</sub>IC<sub>3</sub> à droite. Le tracé noir correspond au tracé par défaut et le tracé rouge correspond à une durée raccourcie du potentiel d'action épicardique à 250 ms au niveau de la zone moyenne.

### Zone moyenne transmurale

**V<sub>2</sub>**: Le raccourcissement transmurale du potentiel d'action des cardiomyocytes de la zone *moyenne* ne crée aucune modification du tracé ECG de la dérivation V<sub>2</sub> ainsi que des autres dérivations conventionnelles. Le graphique 5 montre **l'absence de relation** entre la durée du potentiel d'action en abscisse, et l'amplitude de l'onde T en V<sub>2</sub> en ordonnée.

**V<sub>2</sub>IC<sub>3</sub>**: Concernant la dérivation V<sub>2</sub>IC<sub>3</sub>, le raccourcissement transmurale du potentiel d'action entraîne une augmentation faible de l'amplitude de l'onde T. L'augmentation maximale de l'onde T par rapport à l'onde T par défaut est de 0.344 mV (3.44 mm) pour une durée de potentiel d'action de 100 ms. Le graphique 5 montre la **faible relation** entre la durée du potentiel d'action en abscisse, et l'amplitude de l'onde T en V<sub>2</sub>IC<sub>3</sub> en ordonnée.





**Graphique 5 (zone moyenne)**

*Relation entre la durée du potentiel d'action et l'amplitude de l'onde T. Plus la durée du potentiel d'action est raccourcie, plus l'onde T est grande. Pour une même durée de potentiel d'action, les modifications épicardiques font plus varier la valeur de l'onde T que les modifications transmurales.*

#### Grande zone épicardique

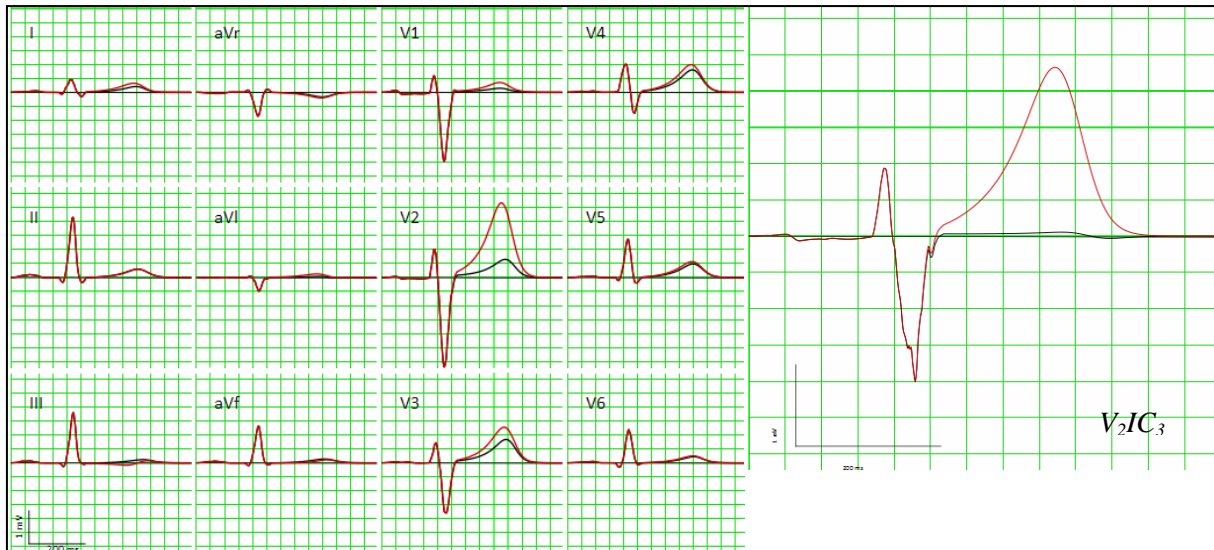
**V<sub>2</sub>** : Le raccourcissement du potentiel d'action des cardiomyocytes épicardiques au niveau de la *grande zone* produit une forte augmentation de l'amplitude de l'onde T en V<sub>2</sub> (figure 16, panneau de gauche, tracé rouge). L'augmentation maximale de l'onde T par rapport à l'onde T par défaut est de 6.93 mV (69.3 mm) pour une durée de potentiel d'action de 100 ms. Sur un ECG comprenant les dérivations conventionnelles, l'augmentation de l'amplitude de l'onde T est principalement localisée au niveau de V<sub>2</sub> mais cette modification de l'onde est également retrouvée, dans une moindre mesure, en V<sub>1</sub>, V<sub>3</sub> et V<sub>4</sub>. Le graphique 6 montre la **relation non linéaire** entre la durée du potentiel d'action en abscisse, et l'amplitude de l'onde T en V<sub>2</sub> en ordonnée.

**V<sub>2</sub>IC<sub>3</sub>** : Concernant la dérivation V<sub>2</sub>IC<sub>3</sub>, le raccourcissement du potentiel d'action au niveau des cardiomyocytes épicardiques entraîne également une augmentation de l'amplitude de l'onde T (figure 16, panneau de droite, tracé rouge). L'augmentation maximale de l'onde T par rapport à l'onde T par défaut est de 8.072 mV (80.72 mm) pour une durée de potentiel d'action de 100 ms. Le graphique 6 montre la **relation non linéaire** entre la durée du potentiel d'action en abscisse, et l'amplitude de l'onde T en V<sub>2</sub>IC<sub>3</sub> en ordonnée.

#### Grande zone transmurale

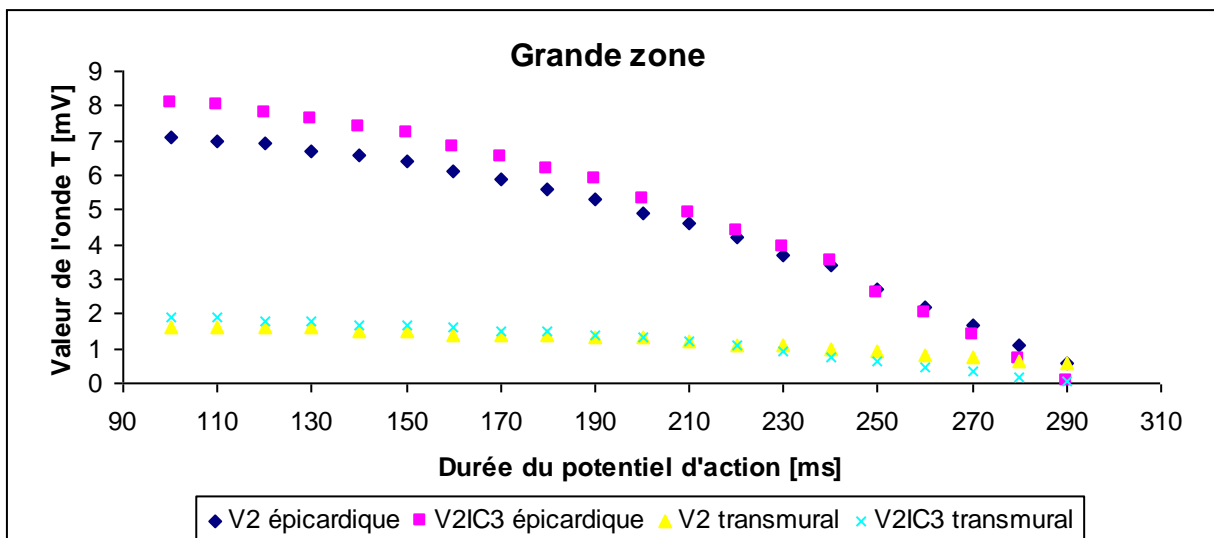
**V<sub>2</sub>** : Le raccourcissement transmurale du potentiel d'action des cardiomyocytes au niveau de la *grande zone* produit une augmentation modérée de l'amplitude de l'onde T en V<sub>2</sub>. L'augmentation maximale de l'onde T par rapport à l'onde T par défaut est de 1.3 mV (13 mm) pour une durée de potentiel d'action de 100 ms. Sur un ECG comprenant les dérivations conventionnelles, l'augmentation de l'amplitude de l'onde T est quasi uniquement localisée au niveau de la dérivation précordiale V<sub>2</sub>. Le graphique 6 montre la **relation** entre la durée du potentiel d'action en abscisse, et l'amplitude de l'onde T en V<sub>2</sub> en ordonnée.

**V<sub>2</sub>IC<sub>3</sub>** : Concernant la dérivation V<sub>2</sub>IC<sub>3</sub>, le raccourcissement transmurale du potentiel d'action au niveau des cardiomyocytes entraîne également une augmentation de l'amplitude de l'onde T. L'augmentation maximale de l'onde T par rapport à l'onde T par défaut est de 1.868 mV (18.68 mm) pour une durée de potentiel d'action de 100 ms. Le graphique 6 montre la **relation** entre la durée du potentiel d'action en abscisse, et l'amplitude de l'onde T en V<sub>2</sub>IC<sub>3</sub> en ordonnée.



**Figure 16**

Tracé ECG conventionnel à gauche et dérivation  $V_2IC_3$  à droite. Le tracé noir correspond au tracé par défaut et le tracé rouge correspond à une durée raccourcie du potentiel d'action épicardique à 260 ms au niveau de la grande zone.



**Graphique 6 (grande zone)**

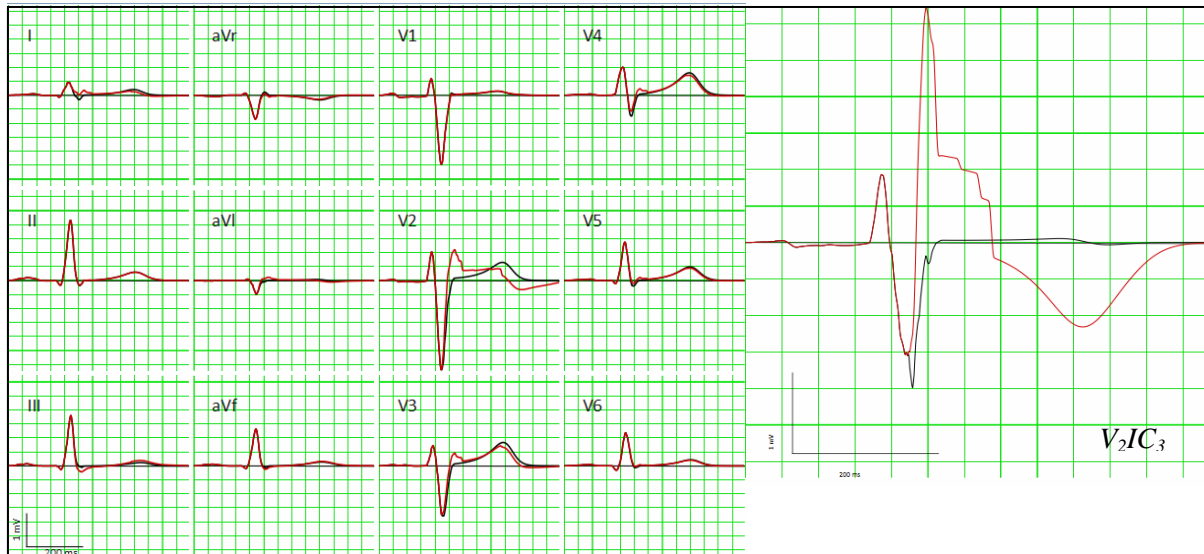
Relation entre la durée du potentiel d'action et l'amplitude de l'onde T. Plus la durée du potentiel d'action est raccourcie, plus l'onde T est grande. Pour une même durée de potentiel d'action, les modifications épicardiques font plus varier la valeur de l'onde T que les modifications transmursales.

#### 4.2.3 "Modèle du trouble de dépolarisation"

Lorsqu'on applique progressivement un retard de dépolarisation au niveau épicardique de la *petite zone*, on observe des modifications du tracé ECG au niveau de  $V_2$  uniquement, hormis l'apparition d'une onde r' en  $V_3$ . En  $V_2$ , dès ~150 ms de retard, les modifications suivantes sont observées : apparition d'une onde r', augmentation de la durée du QRS, sus-décalage ST ainsi qu'inversion de l'onde T (figure 17, panneau de gauche, tracé rouge). A noter qu'aucune d'entre elles ne reproduit les altérations classiques du syndrome de Brugada. En  $V_2IC_3$ , les mêmes altérations du tracé ECG sont retrouvées mais déjà pour des retards de dépolarisation de ~50 ms (figure 17, panneau de droite, tracé rouge). **Ainsi, un retard de**



dépolarisation au niveau transmurale de la *petite zone* ne reproduit pas d'altérations de type Brugada mais un bloc de branche droit plus ou moins complet.



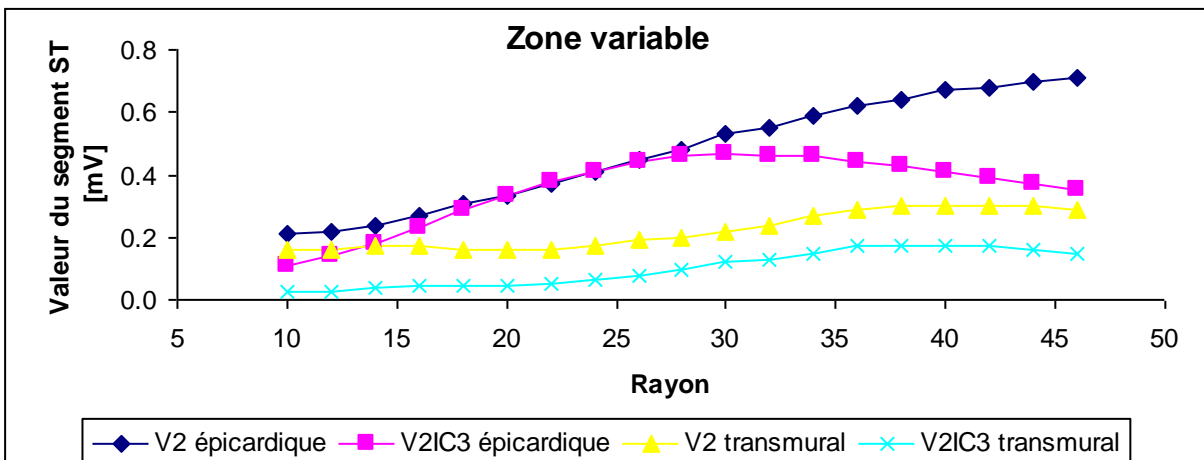
**Figure 17**

Tracé ECG conventionnel à gauche et dérivation  $V_2IC_3$  à droite au niveau de la petite zone. Le tracé noir correspond au tracé par défaut et le tracé rouge correspond à un retard de dépolarisation épicaudique de 200 ms pour  $V_2$  et de 100 ms pour  $V_2IC_3$ .

Lorsqu'on applique un retard de dépolarisation au niveau épicaudique de la zone *moyenne* ou de la *grande zone*, on observe un bloc de branche droit incomplet essentiellement centré sur  $V_2$  (et  $V_2IC_3$ ) mais on ne retrouve pas de sus-décalage ST. Un retard de dépolarisation au niveau transmurale de la zone *moyenne* ou de la *grande zone* ne reproduit également pas les altérations caractéristiques du syndrome de Brugada.

#### 4.2.4 Zone variable

Le graphique 7 montre la relation entre le rayon de la région altérée et l'élévation du segment ST lors d'une augmentation du potentiel diastolique à -80.2 mV. **De manière générale, plus le rayon augmente, plus le sus-décalage ST croît, ce qui suggère qu'en présence d'un fort sus-décalage ST, tel que lors du Brugada de type 1, la région atteinte est étendue.**



**Graphique 7**

Relation entre la taille de la zone altérée et la valeur du segment ST pour un potentiel diastolique de -80.2 mV. Pour les altérations épicaudiques, la dérivation  $V_2$  est mieux corrélée à la taille de la lésion lorsque le rayon dépasse 28 unités.

### 4.3 Reproduction de l'inversion de l'onde T

Ajouter un retard de repolarisation, soit en prolongeant le potentiel d'action, soit en retardant la dépolarisation, permet d'inverser l'onde T dans presque tous les cas de figure exceptés :

- La dérivation  $V_2$  pour une atteinte épicaudique de la *petite zone*.
- Les dérivations  $V_2$  et  $V_2IC_3$  pour une atteinte transmurale de la *petite zone*.
- La dérivation  $V_2$  pour une atteinte transmurale de la zone *moyenne*.

Le mécanisme est celui d'un renversement du gradient de repolarisation. En effet, que le potentiel d'action soit prolongé ou retardé, la repolarisation se terminera dans la chambre de chasse du ventricule droit, ce qui aura pour effet de créer transitoirement une différence de potentiel de la chambre de chasse du ventricule droit vers le ventricule gauche principalement, c'est-à-dire fuyant les électrodes  $V_1$ - $V_2$  et  $V_2IC_3$ . L'onde T sera par conséquent inversée.

De plus, dans la plupart des cas où l'onde T s'inverse, la dérivation  $V_2IC_3$  nécessite une altération moins prononcée que la dérivation  $V_2$  pour obtenir le tracé ECG voulu, compte tenu du fait qu'elle explore mieux les altérations de la chambre de chasse.

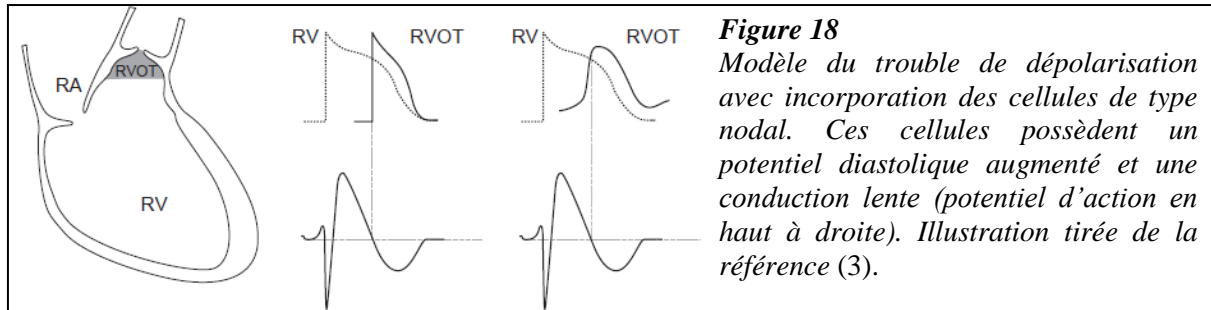
## 5. Discussion

Notre étude cherche à recréer les manifestations ECG du syndrome de Brugada en modifiant le potentiel d'action des cardiomyocytes. Pour ce faire, nous avons séparé les différentes modifications du potentiel d'action en deux parties en tentant de reproduire séparément : 1) le sus-décalage ST et 2) l'inversion de l'onde T. Pour reproduire le sus-décalage ST, nous avons testé les trois différentes hypothèses rapportées dans la littérature, à savoir la théorie du courant de lésion diastolique, la théorie du courant de lésion systolique ainsi que le modèle du trouble de dépolarisation.

### 5.1 Théorie du courant de lésion diastolique et systolique

Les mécanismes de sus-décalage ST impliqués dans le STEMI comprennent une dépression diastolique du segment TQ et une élévation du segment ST. La théorie du courant de lésion diastolique stipule que la dépression diastolique du segment TQ résulte d'une augmentation du potentiel diastolique des cellules ischémiques induisant une différence de potentiel et donc un courant en direction des cellules non ischémiques, tous deux fuyant les électrodes d'enregistrement en regard de la lésion. La théorie du courant de lésion systolique stipule que l'élévation du segment ST résulte d'une repolarisation plus précoce des cellules ischémiques générant une différence de potentiel et un courant en direction des cellules ischémiques et des électrodes d'enregistrement en regard de la lésion. Ces deux théories, acceptées comme étant les mécanismes du sus-décalage ST dans les STEMI, ont été décrites il y a plus de trente ans (20) (31) (32). Dans ces expériences, les enregistrements de potentiels ECG de courant continu (DC) ont été réalisés via des électrodes mesurant des différences de potentiel basées sur un potentiel relatif de référence zéro (20). Dans les appareils mesurant l'ECG, étant donné que le potentiel de référence zéro est inconnu, les filtres correctifs "baseline" (BL) et courant alternatif (AC) fixent le segment TQ comme potentiel de référence zéro. Ainsi, une augmentation du potentiel diastolique apparaît comme une élévation du segment ST et non une dépression du segment TQ. Une hypothèse décrite dans la littérature (3) essayant d'expliquer la physiopathologie du syndrome de Brugada mentionne la persistance de cellules de type nodal au niveau de la chambre de chasse du ventricule droit. Ces cellules de type nodal possèdent une phase de dépolarisation du potentiel d'action qui est dépendante de canaux calciques, ce qui donne une forme particulière à leur potentiel d'action et augmente leur potentiel diastolique (figure 18). Les cellules de la chambre de chasse du ventricule droit dérivent embryologiquement du même groupe de cellules que celles qui forment le nœud AV (33) (34). Comme les cellules du nœud AV, ces cellules de type nodal ont la particularité d'être à conduction lente et de

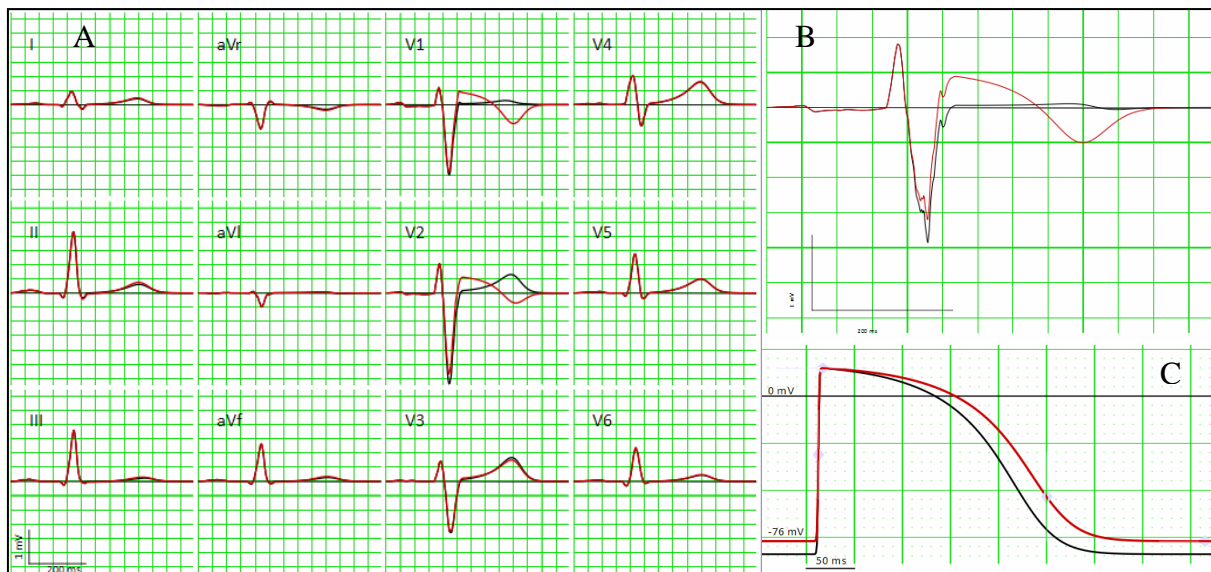
posséder une dépolarisation autonome. La persistance des cellules de type nodal dans la chambre de chasse du ventricule droit expliquerait alors respectivement la conduction lente du modèle du trouble de dépolarisation et le risque d'arythmie par automaticité anormale (35). Ce modèle est donc intriqué avec celui du trouble de dépolarisation. Le fait que les cellules de type nodal soient situées proche de la valve pulmonaire (35) justifierait la meilleure sensibilité de  $V_2IC_3$  par rapport à  $V_2$ .



Dans notre étude, en utilisant un programme de modélisation 3D de l'ECG, un sus-décalage ST n'a pu être reproduit qu'en introduisant une élévation du potentiel diastolique épicaudique d'une zone suffisamment grande (zone *moyenne* ou *grande*) de la chambre de chasse du ventricule droit. Lorsque la taille de la zone atteinte est limitée (*petite* zone), l'élévation du potentiel diastolique épicaudique requise pour obtenir un léger sus-décalage ST doit être très importante et non physiologique (potentiel diastolique proche de 0 mV) mV. Les élévations transmurales du potentiel diastolique sont quant à elles beaucoup moins concluantes en termes de sus-décalage ST. Cette différence entre les atteintes épicaudiques et transmurales est attendue car la différence de potentiel entre l'épicaudique et l'endocarde participe significativement aux modifications du tracé ECG, ce qui est perdu lorsque le potentiel est élevé de manière homogène transmuralemment. Les graphiques 1, 2 et 3 montrent la relation linéaire qu'il existe entre l'élévation du potentiel diastolique et le sus-décalage ST pour les atteintes épicaudiques ou transmurales. Ces graphiques montrent également que la dérivation  $V_2IC_3$  est plus sensible que la dérivation  $V_2$ .

De plus, le graphique 7 confirme qu'il existe bien une relation entre la taille de la zone atteinte et l'importance du sus-décalage ST, mais principalement pour les atteintes épicaudiques. Cette relation est non linéaire et dépend de la dérivation choisie. Ainsi, si la zone lésée dans le syndrome de Brugada est de petite taille et située en regard de la chambre de chasse du ventricule droit, seule la dérivation  $V_2IC_3$  indiquera une modification. Si la lésion est de grande taille,  $V_2$  et  $V_2IC_3$  se modifieront. Ces observations expliquent la meilleure sensibilité de  $V_2IC_3$  par rapport à  $V_2$ .

La figure 19 montre une tentative de simulation du pattern ECG de type 1. Un bloc de branche droit incomplet, un sus-décalage ST et une inversion de l'onde T dans les dérivationes  $V_1$  et  $V_2$  sont obtenus en élevant le potentiel diastolique et en retardant la repolarisation des cardiomyocytes épicaudiques d'une zone de la chambre de chasse du ventricule droit. **Des altérations des mécanismes cellulaires impliqués dans le maintien du potentiel diastolique pourraient donc être présentes dans le syndrome de Brugada, ce qui, à notre connaissance, n'a jamais été rapporté dans la littérature.**



**Figure 19**

*Tentative de simulation du pattern ECG de type 1 montrant un bloc de branche droit incomplet, un sus-décalage ST et une inversion de l'onde T dans les dérivation  $V_1$  et  $V_2$  en A et dans la dérivation  $V_2IC_3$  en B. Ce pattern est obtenu en élevant le potentiel diastolique et en retardant la repolarisation des cardiomyocytes épicaux de la chambre de chasse du ventricule droit comme montré sur le potentiel d'action rouge en C.*

## 5.2 Modèle du trouble de dépolarisation

Le modèle du trouble de dépolarisation décrit une activation électrique retardée de la chambre de chasse du ventricule droit instaurant un délai de dépolarisation qui inverse les forces de repolarisation se traduisant sur l'ECG par des ondes T négatives (3) (36) (37). De nombreuses études cliniques supportent cette hypothèse sur la base de potentiels ventriculaires tardifs enregistrés chez des patients atteints du syndrome de Brugada. La présence de potentiels ventriculaires tardifs reflète une conduction électrique cardiaque retardée et fragmentée pouvant être à l'origine d'arythmies ventriculaires (38). Ces potentiels, prédictors de l'initiation d'une tachycardie/fibrillation ventriculaire (38) (39), sont très prévalents dans le syndrome de Brugada (38) (40) (41) (42) (43) (44) puisqu'ils coexistent avec des sus-décalages ST spontanés et des ondes r' au niveau des dérivation  $V_1$  à  $V_3$  (40). De plus, certains bloqueurs de canaux sodiques entraînent l'apparition de potentiels tardifs associés à des sus-décalages ST (41). Des enregistrements ECG épicaux ainsi que des mesures étendues de potentiels cutanés ("body surface mapping") ont mesuré ces potentiels tardifs au niveau de la chambre de chasse du ventricule droit (42) (44) (45). Enfin, l'amplitude du sus-décalage ST chez des patients atteints du syndrome de Brugada est corrélée avec la durée du délai de contraction du ventricule droit mesurée par échocardiographie (46).

Dans notre étude, le modèle du trouble de dépolarisation a été simulé en retardant l'activation des potentiels d'action des cardiomyocytes de la chambre de chasse du ventricule droit. Que l'altération ait été appliquée au niveau épicaux ou transmural, sur une zone de taille moyenne ou grande, cette dernière s'est manifestée sous forme d'un bloc de branche droit plus ou moins complet sans sus-décalage ST. Dans le cas de la *petite* zone épicaux (figure 17, tracé rouge), un sus-décalage ST associé à une onde r' et une inversion de l'onde T ont été observés en  $V_2$  et en  $V_2IC_3$  mais ces modifications ECG ne reproduisaient à nouveau pas les altérations classiques du syndrome de Brugada.

## 6. Limitations

Notre étude comporte quelques limitations. Premièrement, bien qu'ECGsim s'efforce de se rapprocher le plus possible de la réalité, ce programme reste une simulation informatique constituée d'algorithmes limités dans leur capacité à refléter la complexité de la biologie humaine. Deuxièmement, le modèle du trouble de repolarisation n'a été que partiellement simulé dans cette étude de par le fait qu'ECGsim n'intègre pas de potentiels d'action de type "spike and dome", c'est-à-dire avec une phase 1 prononcée au niveau épicaudique. Des études récentes, cependant, n'ont pas réussi à mettre en évidence la présence de potentiels de ce type au niveau épicaudique de patients souffrant du syndrome de Brugada (47). Troisièmement, ECGsim ne permet pas d'introduire d'hétérogénéité dans les potentiels d'action des cardiomyocytes de la zone sélectionnée. Il paraît néanmoins peu probable, d'un point de vue électrophysiologique, que de telles hétérogénéités intercellulaires puissent co-exister compte tenu du couplage important entre les cellules (i.e. électrotonicité) tendant à harmoniser les différences de potentiel avec les cellules voisines. Quatrièmement, des modifications du potentiel d'action s'avérant peu réalistes physiologiquement (telles qu'une élévation du potentiel diastolique à 0 mV ou un raccourcissement du potentiel d'action à 100 ms) ont été possibles avec ECGsim. En effet, les cellules deviennent non dépolarisables lorsque leur potentiel diastolique de repos s'élève en dessus de -60 mV. Il est intéressant de noter que la reproduction du pattern de type 1 a été obtenu dans ECGsim au niveau épicaudique à l'aide d'une élévation du potentiel diastolique inférieure à cette valeur critique (i.e. -75 mV).

## 7. Conclusion

Le syndrome de Brugada est caractérisé par une élévation du segment ST associée à un bloc de branche droit atypique et à une inversion de l'onde T au niveau des dérivations précordiales  $V_1$  à  $V_3$ . Ces manifestations ECG sont généralement intermittentes et les patients couramment asymptomatiques. Pourtant, ce syndrome est à l'origine de différents types d'arythmies malignes qui peuvent mener à la mort subite cardiaque. Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques permettrait d'améliorer les traitements qui restent à l'heure actuelle essentiellement symptomatiques. Une littérature abondante se concentre sur ces mécanismes mais ces derniers demeurent incertains. Notre étude a tenté de reproduire les manifestations ECG du syndrome de Brugada en appliquant les modifications rapportées dans la littérature aux potentiels d'action des cardiomyocytes de la chambre de chasse du ventricule droit. En tenant comptes des différentes limites citées précédemment, la méthode qui permet de modéliser au mieux les altérations ECG typiques du syndrome de Brugada est celle du courant de lésion diastolique associée à une prolongation de la durée du potentiel d'action. Bien que ne faisant pas partie des deux principales hypothèses physiopathologiques (i.e. le modèle du trouble de dépolarisation et le modèle du trouble de repolarisation), la littérature mentionne la persistance de cellules de type nodal (i.e. "node-like") au niveau de la chambre de chasse du ventricule droit, qui pourrait expliquer l'élévation du potentiel diastolique et les retards de dépolarisation et de repolarisation. Nos observations ouvrent une nouvelle voie dans l'étude des mécanismes impliqués dans le maintien du potentiel diastolique potentiellement à l'origine du syndrome de Brugada.

1. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992 nov 15;20(6):1391–6.
2. Alings M, Wilde A. « Brugada » syndrome: clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation.* 1999 févr 9;99(5):666–73.
3. Meregalli PG, Wilde AAM, Tan HL. Pathophysiological mechanisms of Brugada syndrome: depolarization disorder, repolarization disorder, or more? *Cardiovasc. Res.* 2005 août 15;67(3):367–78.
4. Wilde AAM, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation.* 2002 nov 5;106(19):2514–9.
5. Sangwatanaroj S, Prechawat S, Sunsaneewitayakul B, Sitthisook S, Tosukhowong P, Tungsanga K. New electrocardiographic leads and the procainamide test for the detection of the Brugada sign in sudden unexplained death syndrome survivors and their relatives. *Eur. Heart J.* 2001 déc;22(24):2290–6.
6. Shimizu W, Matsuo K, Takagi M, Tanabe Y, Aiba T, Taguchi A, et al. Body surface distribution and response to drugs of ST segment elevation in Brugada syndrome: clinical implication of eighty-seven-lead body surface potential mapping and its application to twelve-lead electrocardiograms. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2000 avr;11(4):396–404.
7. Hisamatsu K, Morita H, Fukushima Kusano K, Takenaka S, Nagase S, Nakamura K, et al. Evaluation of the usefulness of recording the ECG in the 3rd intercostal space and prevalence of Brugada-type ECG in accordance with recently established electrocardiographic criteria. *Circ. J.* 2004 févr;68(2):135–8.
8. Petitprez S, Jespersen T, Pruvot E, Keller DI, Corbaz C, Schläpfer J, et al. Analyses of a novel SCN5A mutation (C1850S): conduction vs. repolarization disorder hypotheses in the Brugada syndrome. *Cardiovasc. Res.* 2008 juin 1;78(3):494–504.
9. Antzelevitch C. Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006 oct;29(10):1130–59.
10. Shimizu W. The Brugada syndrome--an update. *Intern. Med.* 2005 déc;44(12):1224–31.
11. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature.* 1998 mars 19;392(6673):293–6.
12. Hermida J-S, Dassonville E, Six I, Amant C, Coviaux F, Clerc J, et al. Prospective evaluation of the familial prevalence of the brugada syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2010 déc 15;106(12):1758–62.
13. Naccarelli GV, Antzelevitch C. The Brugada syndrome: clinical, genetic, cellular, and molecular abnormalities. *Am. J. Med.* 2001 mai;110(7):573–81.
14. Potet F, Mabo P, Le Coq G, Probst V, Schott J-J, Airaud F, et al. Novel brugada SCN5A mutation leading to ST segment elevation in the inferior or the right precordial leads. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2003 févr;14(2):200–3.
15. Sahara M, Sagara K, Yamashita T, Abe T, Kirigaya H, Nakada M, et al. J wave and ST segment elevation in the inferior leads: a latent type of variant Brugada syndrome? *Jpn Heart J.* 2002 janv;43(1):55–60.
16. Frustaci A, Priori SG, Pieroni M, Chimenti C, Napolitano C, Rivolta I, et al. Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada syndrome. *Circulation.* 2005 déc 13;112(24):3680–7.

17. Coronel R, Casini S, Koopmann TT, Wilms-Schopman FJG, Verkerk AO, de Groot JR, et al. Right ventricular fibrosis and conduction delay in a patient with clinical signs of Brugada syndrome: a combined electrophysiological, genetic, histopathologic, and computational study. *Circulation*. 2005 nov 1;112(18):2769–77.
18. Wilde AAM, Postema PG, Di Diego JM, Viskin S, Morita H, Fish JM, et al. The pathophysiological mechanism underlying Brugada syndrome: depolarization versus repolarization. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2010 oct;49(4):543–53.
19. Eckardt L, Probst V, Smits JPP, Bahr ES, Wolpert C, Schimpf R, et al. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation*. 2005 janv 25;111(3):257–63.
20. Kléber AG, Janse MJ, van Capelle FJ, Durrer D. Mechanism and time course of S-T and T-Q segment changes during acute regional myocardial ischemia in the pig heart determined by extracellular and intracellular recordings. *Circ. Res*. 1978 mai;42(5):603–13.
21. Kusumoto FM. *Cardiovascular Pathophysiology*. Paperback. Hayes Barton Press; 2004. 304 p.
22. Baltazar RF. *Basic and Bedside Electrocardiography*. Lippincott Williams & Wilkins; 2009. 468 p.
23. Vincent GM, Abildskov JA, Burgess MJ. Mechanisms of ischemic ST-segment displacement. Evaluation by direct current recordings. *Circulation*. 1977 oct;56(4 Pt 1):559–66.
24. Samson WE, Scher AM. Mechanism of S-T Segment Alteration During Acute Myocardial Injury. *Circ Res*. 1960 juill 1;8(4):780–7.
25. van Oosterom. The Equivalent Surface Source Model in its Application to the T Wave. *Electrocardiology* 01. 2002;:527–35.
26. van Dam P, Oostendorp T, van Oosterom A. ECGSIM: Interactive Simulation of the ECG for Teaching and Research Purposes [Internet]. *Computing in Cardiology*. [cité 2010 oct 22]; Available from: <http://cinc.mit.edu/current/preprints/237.pdf>
27. van Oosterom A, Oostendorp TF. ECGSIM: an interactive tool for studying the genesis of QRST waveforms. *Heart*. 2004 févr;90(2):165–8.
28. BRODY DA. A theoretical analysis of intracavitary blood mass influence on the heart-lead relationship. *Circ. Res*. 1956 nov;4(6):731–8.
29. Peter Michael van Dam. The shortest path to cardiac activation [Internet] [Dissertation]. [Nijmegen Netherlands]: Radboud; 2010 [cité 2010 oct 24]. 119 p. Available from: <http://dare.ubn.kun.nl/bitstream/2066/74933/1/74933.pdf>
30. van Oosterom A. Solidifying the solid angle. *J Electrocardiol*. 2002;35 Suppl:181–92.
31. Kjekshus JK, Maroko PR, Sobel BE. Distribution of myocardial injury and its relation to epicardial ST-segment changes after coronary artery occlusion in the dog. *Cardiovasc. Res*. 1972 sept;6(5):490–9.
32. PRINZMETAL M, TOYOSHIMA H, EKMEKCI A, MIZUNO Y, NAGAYA T. Myocardial ischemia. Nature of ischemic electrocardiographic patterns in the mammalian ventricles as determined by intracellular electrographic and metabolic changes. *Am. J. Cardiol*. 1961 oct;8:493–503.
33. de Jong F, Opthof T, Wilde AA, Janse MJ, Charles R, Lamers WH, et al. Persisting zones of slow impulse conduction in developing chicken hearts. *Circ. Res*. 1992 août;71(2):240–50.

34. Moorman AF, Schumacher CA, de Boer PA, Hagoort J, Bezstarosti K, van den Hoff MJ, et al. Presence of functional sarcoplasmic reticulum in the developing heart and its confinement to chamber myocardium. *Dev. Biol.* 2000 juill 15;223(2):279–90.
35. Timmermans C, Rodriguez L-M, Crijns HJGM, Moorman AFM, Wellens HJJ. Idiopathic left bundle-branch block-shaped ventricular tachycardia may originate above the pulmonary valve. *Circulation.* 2003 oct 21;108(16):1960–7.
36. Hoogendijk MG, Opthof T, Postema PG, Wilde AAM, de Bakker JMT, Coronel R. The Brugada ECG pattern: a marker of channelopathy, structural heart disease, or neither? Toward a unifying mechanism of the Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010 juin 1;3(3):283–90.
37. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, Chaothawee L, Ariyachaipanich A, Jirasirirojanakorn K, et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation.* 2011 mars 29;123(12):1270–9.
38. Ikeda T, Sakurada H, Sakabe K, Sakata T, Takami M, Tezuka N, et al. Assessment of noninvasive markers in identifying patients at risk in the Brugada syndrome: insight into risk stratification. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001 mai;37(6):1628–34.
39. Takami M, Ikeda T, Enjoji Y, Sugi K. Relationship between ST-segment morphology and conduction disturbances detected by signal-averaged electrocardiography in Brugada syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2003 janv;8(1):30–6.
40. Kasanuki H, Ohnishi S, Ohtuka M, Matsuda N, Nirei T, Isogai R, et al. Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation.* 1997 mai 6;95(9):2277–85.
41. Fujiki A, Usui M, Nagasawa H, Mizumaki K, Hayashi H, Inoue H. ST segment elevation in the right precordial leads induced with class IC antiarrhythmic drugs: insight into the mechanism of Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1999 févr;10(2):214–8.
42. Nagase S, Kusano KF, Morita H, Fujimoto Y, Kakishita M, Nakamura K, et al. Epicardial electrogram of the right ventricular outflow tract in patients with the Brugada syndrome: using the epicardial lead. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002 juin 19;39(12):1992–5.
43. Ohkubo K, Watanabe I, Okumura Y, Yamada T, Masaki R, Kofune T, et al. Intravenous administration of class I antiarrhythmic drug induced T wave alternans in an asymptomatic Brugada syndrome patient. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003 sept;26(9):1900–3.
44. Hisamatsu K, Kusano KF, Morita H, Takenaka S, Nagase S, Nakamura K, et al. Relationships between depolarization abnormality and repolarization abnormality in patients with Brugada syndrome: using body surface signal-averaged electrocardiography and body surface maps. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2004 août;15(8):870–6.
45. Izumida N, Asano Y, Doi S, Wakimoto H, Fukamizu S, Kimura T, et al. Changes in body surface potential distributions induced by isoproterenol and Na channel blockers in patients with the Brugada syndrome. *Int. J. Cardiol.* 2004 juin;95(2-3):261–8.
46. Tukkie R, Sogaard P, Vleugels J, de Groot IKLM, Wilde AAM, Tan HL. Delay in right ventricular activation contributes to Brugada syndrome. *Circulation.* 2004 mars 16;109(10):1272–7.
47. Kurita T, Shimizu W, Inagaki M, Suyama K, Taguchi A, Satomi K, et al. The electrophysiologic mechanism of ST-segment elevation in Brugada syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002 juill 17;40(2):330–4.